

3. Cáncer de próstata localizado

3.1. Factores pronósticos

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son los factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado?

La mayoría de los cánceres de próstata nunca progresan a enfermedad clínicamente significativa. Una minoría de los casos con relevancia clínica permanecen confinados en la próstata durante muchos años; otros se transforman rápidamente en una enfermedad que amenaza la vida³⁰.

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado, puesto que no refleja la situación pronóstica de forma completa. Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente localizado deberían ser encuadrados en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason.

3.1.1. Grado Gleason

Los análisis univariantes y multivariantes de factores pronósticos en el cáncer de próstata identifican el índice de Gleason como uno de los marcadores pronósticos más significativos, con peores resultados de supervivencia, extensión tumoral y periodo libre de enfermedad cuanto más indiferenciado esté el tumor³¹⁻⁴⁴. La utilización de índices Gleason combinados (que indican la proporción relativa de muestras con cáncer de alto grado) nos proporciona una información pronóstica más precisa⁴⁵.

Si valoramos el índice Gleason junto con el estadio clínico haremos estimaciones pronósticas aún más acertadas³⁵. Sin embargo, se ha encontrado que cuando el tumor es de alto grado, el pronóstico será desfavorable incluso cuando exista órgano-confinación³⁶.

El índice Gleason más preciso se obtiene con la pieza de prostatectomía radical. Cuando se intenta estimarlo a partir de la muestra obteni-

da con biopsia por punción se comete un alto porcentaje de errores, superior incluso al 50%^{46,47}. Algunos estudios sugieren que el error más frecuente ocurre cuando la biopsia por punción sugiere un Gleason <7, en los que en muchos casos, tras analizar la pieza quirúrgica se clasificará como Gleason B7^{48,49}.

3.1.2. Antígeno específico prostático (PSA)

El cáncer de próstata produce la liberación de una serie de sustancias en la sangre; entre ellas, el antígeno específico prostático (PSA). Existen tres formas de PSA circulante: PSA libre, PSA unido covalentemente a la alfa-1 antitripsina (PSA-ACT) y PSA combinado con la alfa-2 macroglobulina (PSA-MG). El PSA total es la suma de estos tres valores³⁰.

Los análisis de sangre habituales miden el PSA total. Un valor elevado en el momento del diagnóstico supone, con independencia de otros factores, peores resultados de supervivencia, más probabilidad de fallo bioquímico y mayor riesgo de muerte^{38,39,42,50-52}. Se asocia con otras circunstancias desfavorables, como la extensión extracapsular, la invasión de vesículas seminales, el volumen tumoral o los márgenes quirúrgicos positivos.

El aumento postratamiento también indica un empeoramiento en los resultados de supervivencia⁵¹ y precede siempre a la recurrencia clínica del cáncer⁴¹, por lo que el PSA total se ha convertido en la información más relevante para el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata.

Los valores de PSA libre y PSA-ACT son también factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata³⁸.

3.1.3. Foco de origen

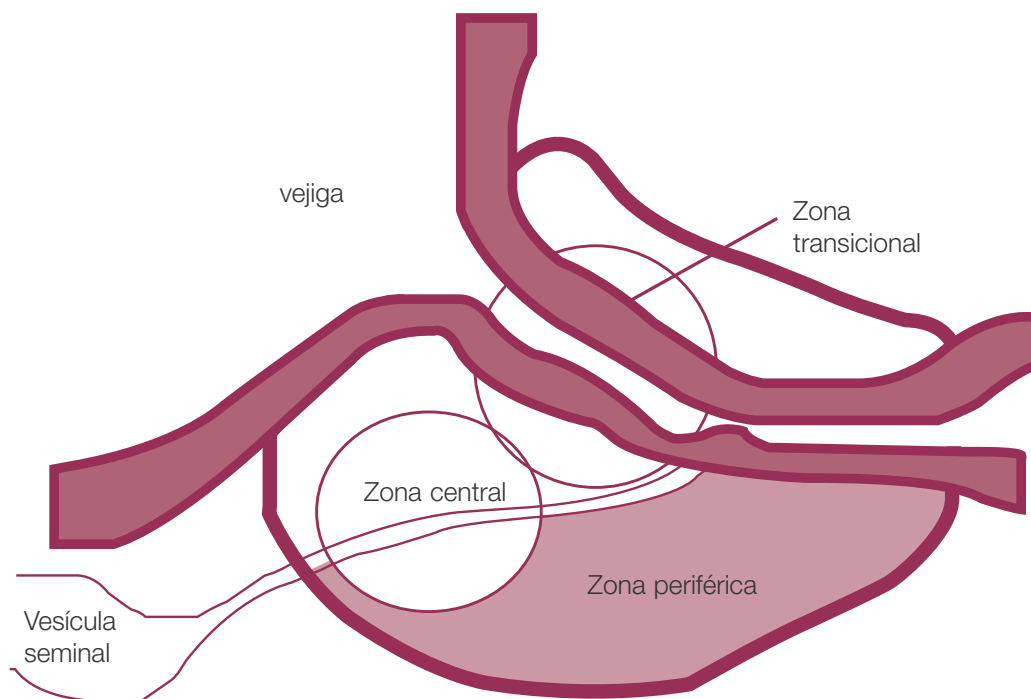
La próstata está dividida en tres partes: zona periférica, zona transicional y zona central³⁰ (ver figura 1). Los tumores de la zona transicional tienen datos de mejor pronóstico (malignidad, extensión del tumor, supervivencia libre de recidiva bioquímica) que los de la zona periférica^{31,53-56}.

3.1.4. Multifocalidad

Un alto porcentaje (67%) de cánceres prostáticos tienen varios focos de origen, que pueden tener distintos grados histológicos (heterogeneidad)^{34,57}.

La existencia de multifocalidad se asocia con mayores tasas de recurrencia, y con un grado y un estadio más avanzados⁵⁷.

Figura 1. Partes de la próstata



3.1.5. Extensión extracapsular

Es un indicador de mal pronóstico, con mayores tasas de fallo bioquímico y progresión de la enfermedad^{32,58,59}. Esta relación desfavorable aumenta cuando existe un mayor nivel de invasión y penetración de la cápsula por parte del tumor^{58,60}.

Algunos autores creen que la importancia pronóstica de la extensión extracapsular se debe a su asociación con otras variables, como el volumen tumoral o la infiltración de vesículas seminales^{31,32,61,62}, pero otros encuentran peores resultados en los pacientes con penetración capsular, con independencia de las posibles variables loco-regionales asociadas^{58,59}.

3.1.6. Invasión de vesículas seminales

Es un factor de mal pronóstico, asociado a mayores tasas de progresión de la enfermedad y de fallo bioquímico^{37,59,61}.

Este mayor riesgo de resultados desfavorables se debe a su asociación con otros marcadores de mal pronóstico, como el índice Gleason, extensión extracapsular, el volumen tumoral, márgenes quirúrgicos positivos o PSA preoperatorio^{50,59,61}.

Puede que el significado pronóstico de la invasión de vesículas seminales no sea constante, y que dependa de la zona de las vesículas que se ve afectada: si la invasión es en la porción distal el pronóstico es peor que cuando ocurre en la zona proximal⁶³.

3.1.7. Márgenes quirúrgicos positivos

Algunos estudios han encontrado que son un factor predictor de mayor riesgo de progresión de la enfermedad o fallo bioquímico^{33,37,40,59}.

Aunque para algunos autores este efecto de los márgenes quirúrgicos positivos se debe a su asociación con otras variables que empeoran el pronóstico, como invasión de vesículas seminales, extensión extracapsular, PSA preoperatorio, grado Gleason o volumen tumoral^{33,59}, otros han encontrado significación pronóstica de forma independiente^{37,40,59}.

3.1.8. Volumen tumoral

Un mayor volumen tumoral en la pieza de prostatectomía se asocia a mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de fallo bioquímico^{32,33,59}. Sin embargo, diversos estudios han encontrado que este efecto desfavorable se debe a su asociación con varios factores pronósticos^{32,33,37,64}, como la existencia de penetración capsular, márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales o un grado Gleason avanzado^{31-33,59,64}.

3.1.9. Edad

Diferentes publicaciones han concluido que una menor edad es un factor pronóstico favorable. En un estudio⁶⁵ se encontró que, en hombres tratados con radioterapia radical, la tasa de metástasis a distancia a 5 años era significativamente superior en los mayores de 65 años. En otra publicación⁶⁶, el tiempo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical era significativamente mayor en los menores de 70 años. Y en un tercer estudio⁶⁷, la tasa de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical fue significativamente superior en los mayores de 70 años, comparada con las tasas encontradas tanto en los menores de 51 años como en el grupo de 51–70 años.

Sin embargo, no todos los autores llegan a esa conclusión sobre la influencia de la edad. En un estudio no se encontraron diferencias entre distintos grupos de edad en una cohorte de 6.890 pacientes⁶⁸. Además, Austin *et al.* han descrito que la raza es un factor modificador del efecto de la edad en cuanto a su significado pronóstico. En su estudio, con hombres de raza negra, los pacientes más jóvenes tuvieron tumores más avanzados en el

momento del diagnóstico y peores resultados de supervivencia, mientras que en hombres de raza blanca el estudio mostraba lo contrario⁶⁹.

3.1.10. Densidad microvascular

El crecimiento de un tumor de cierto tamaño requiere angiogénesis, y cuando empiezan a formarse nuevos vasos también suele aumentar el riesgo de metástasis³⁰. Algunos autores mantienen que el aumento de la densidad microvascular es un factor de mal pronóstico en el cáncer de próstata clínicamente localizado, con mayor riesgo de progresión de la enfermedad o recidiva bioquímica^{59,70-72}. Otros autores no han encontrado asociación entre la densidad microvascular del tumor y el pronóstico del paciente con cáncer de próstata⁷³.

3.1.11. Hallazgos morfométricos

Diversos estudios histológicos han utilizado la morfometría nuclear (análisis de la forma y el tamaño del núcleo celular) para hacer predicciones pronósticas en el cáncer de próstata³⁰. Algunos autores^{74,75} han descrito que el índice de la forma elíptica de los núcleos es un factor pronóstico muy importante. Otros han analizado el tamaño del núcleo⁷⁶⁻⁸¹ y otros factores morfométricos⁷⁶⁻⁷⁸ para hacer predicciones pronósticas sobre el cáncer de próstata localizado.

3.1.12. E-caderina

La E-caderina es una molécula importante para mantener la adherencia tisular³⁰. La baja expresión inmunohistoquímica de la E-caderina en los pacientes con cáncer de próstata supone un factor de mal pronóstico, suponiendo menor supervivencia, enfermedad de grado más avanzado o mayor riesgo de recurrencia⁸²⁻⁸⁶.

3.1.13. Factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF)

Existen dos formas de IGF (factores de crecimiento semejantes a la insulina, antiguamente llamados somatomedinas): IGF-I e IGF-II. Para ejercer su función se unen a dos receptores específicos, IGFR-I e IGFR-II. Cuando circulan en el plasma viajan unidos a proteínas específicas, IGFBP (IGFBP 1 a 6)³⁰.

El desequilibrio en la producción de IGF o de sus proteínas fijadoras se asocia a distintas condiciones patológicas. El aumento de IGF-II o del IGFBP 5 se asocia con el estadio patológico, la aparición de metástasis gan-

glionares, malignidad tisular y los niveles de PSA, al contrario que el aumento de IGF-I e IGFBP 3. Existen dudas sobre la importancia pronóstica de los niveles séricos de IGFBP 2⁸⁷⁻⁸⁹.

3.1.14. p53

La mutación del gen supresor p53 puede provocar un crecimiento celular desmesurado y se ha asociado a muchos tumores malignos³⁰. La aparición de mutaciones en el p53 es un factor de mal pronóstico, asociado a menor supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB), mayor riesgo de progresión clínica o de aparición de metástasis, resistencia a la radioterapia o menor supervivencia global (SG)⁹⁰⁻⁹⁸.

3.1.15. p27

La proteína p27 puede inhibir el ciclo celular y es posible que tenga cierto efecto de supresión tumoral. Niveles bajos de expresión de p27 se han asociado con peor pronóstico en diversos tumores³⁰.

Yang *et al.* encontraron que niveles bajos o indetectables de expresión de p27 son un factor pronóstico adverso en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con prostatectomía, especialmente con estadios patológicos pT2–pT3b⁹⁹.

3.1.16. p21

La proteína p21/WAF1 es capaz de interrumpir el ciclo celular en la fase G1 inhibiendo la replicación del ADN³⁰. Su sobreexpresión en pacientes con cáncer de próstata, paradójicamente, indica un mayor riesgo de peores resultados clínicos¹⁰⁰. La mayor expresión de otro tipo de p21 (ras p21), se relaciona con menor supervivencia a 5 años¹⁰¹.

3.1.17. ADN diploide

Diversos autores han encontrado que pacientes con cáncer de próstata con ADN diploide tienen mejores resultados pronósticos (periodos de supervivencia y libre de enfermedad más largos, estadio Gleason menos avanzado, menor riesgo de metástasis, mejor respuesta al tratamiento) que aquellos con tumores no diploides. Los pacientes con tumores aneuploides son los que obtienen peores resultados^{40,47,102-109}.

3.1.18. Ki-67

La Ki-67 es una proteína reguladora del ciclo celular³⁰. El aumento del índice Ki-67 (fracción de núcleos positivos a la Ki-67 en inmunohistoquímica)

se asocia con progresión más precoz y mayor riesgo de recurrencia del cáncer de próstata¹¹⁰⁻¹¹².

3.1.19. Porcentaje de células en fase S

El aumento de la proporción de células en la fase S del ciclo celular se asocia con periodos de supervivencia más cortos y menor tiempo libre de enfermedad en el cáncer de próstata clínicamente localizado^{113,114}.

3.1.20. Perfiles de expresión genética

Algunos perfiles de expresión genética se asocian a peores resultados de supervivencia o de respuesta al tratamiento en el cáncer de mama^{115,116}, y se está estudiando si ocurre lo mismo en el cáncer de próstata³⁰.

3.1.21. Receptores androgénicos

Los receptores androgénicos se encuentran en el núcleo. Su función es mediar los efectos biológicos de las hormonas sexuales masculinas en las células diana, activando la transcripción de genes andrógeno-dependientes. El gen de estos receptores se encuentra en el cromosoma X y contiene una serie de tripletes de nucleótidos CAG repetidos. La longitud de estas repeticiones varía entre individuos y está relacionada con la actividad transcripcional de los receptores androgénicos³⁰.

Se ha propuesto que la existencia de alteraciones en la expresión de los receptores androgénicos es un factor de riesgo de menor SLPB y global en pacientes con cáncer de próstata avanzado (afectación localmente avanzada o diseminada)²²⁻²⁷.

3.2. Elección del tratamiento inicial

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, ¿cuál es la eficacia y seguridad de las distintas opciones de tratamiento?

Las opciones de tratamiento que se consideran habitualmente en los pacientes con cáncer de próstata localizado son:

- Tratamiento con intención curativa^{4,17}: puede hacerse con prostatectomía radical o radioterapia. Se aplica con el objetivo de eliminar completamente el tumor.
- Observación del paciente o tratamiento expectante^{4,117}:
 - Este término se refiere normalmente a «esperar y ver» (*watchful waiting*, WW), una opción de manejo del paciente que consiste en no hacer nada hasta que aparezca progresión de la enfermedad o aparición de síntomas, momento en el que puede plantearse la aplicación de un tratamiento paliativo.
 - Existe otra opción de manejo expectante que no es un estándar de actuación, la «vigilancia activa» (*active surveillance/monitoring*), en el que se opta por no hacer nada hasta que aumente la agresividad del tumor, momento en el que se inicia un tratamiento con intención curativa.
- Otros tratamientos, normalmente considerados experimentales^{4,17}: crioterapia o HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad). Tratan el tumor de forma local.

3.2.1. Prostatectomía radical vs. otros tratamientos

Prostatectomía radical vs. esperar y ver

La actitud de esperar y ver (*watchful waiting*) es la decisión consciente de evitar aplicar ningún tipo de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de síntomas. En esta última situación podría valorarse el inicio de un tratamiento hormonal o paliativo, pero excluyendo cualquier opción de tratamiento radical. Esta actitud suele proponerse en hombres muy ancianos o con comorbilidades relevantes, con baja probabilidad de que el cáncer progrese de forma significativa durante su expectativa de vida¹⁷.

ECA (1+)

En el ensayo clínico aleatorizado de Bill-Axelsson *et al.*¹¹⁸, se compara la eficacia de prostatectomía radical vs. esperar y ver (*watchful waiting*) en pacientes con cáncer de próstata localizado, siendo la cirugía más eficaz que esperar y ver de forma estadísticamente significativa.

ECA (1+)

Steineck *et al.*¹¹⁹ comparan la calidad de vida de prostatectomía radical vs. esperar y ver (*watchful waiting*) en pacientes con cáncer de próstata localizado. Se considera que las únicas diferencias clínicamente

significativas con respecto a la calidad de vida entre ambos tratamientos son las relativas a la esfera sexual, en la que existen mejores resultados para esperar y ver.

Prostatectomía radical vs. vigilancia activa

El objetivo de la vigilancia activa (*active surveillance*) es evitar tratamientos innecesarios a pacientes con tumores de progresión muy lenta (con baja probabilidad de tener progresión clínica durante su vida), tratando solamente aquellos cánceres que muestren signos precoces de progresión, en los que un tratamiento con intención curativa podría proporcionarle beneficios al paciente. En esta opción de manejo, los pacientes son monitorizados para ofrecerles un tratamiento radical cuando aparezca progresión de la enfermedad^{17,117}.

Klotz *et al.*¹¹⁷ evaluaron una serie de 299 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Con un seguimiento medio de 5,3 años, el 15% de los pacientes experimentó progresión bioquímica precoz; el 3%, progresión clínica; el 4%, progresión histológica, y el 12% solicitó tratamiento radical. A los 8 años, la SG fue del 85% y la supervivencia cáncer-específica del 99,2% (100% de las muertes por cáncer de próstata tuvieron un tiempo de duplicación del PSA <2 años).

Serie de casos
(3)

La revisión sistemática de Martin *et al.*¹²⁰ comparaba protocolos de vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata localizado, incluyendo 5 series de casos. Sólo coincidían en utilizar la determinación del PSA y el tacto rectal en la vigilancia activa, valorándolos inicialmente cada trimestre y, posteriormente, cada 6 meses.

Revisión
de series
de casos (3)

La guía de práctica clínica sobre cáncer de próstata del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido^{16,17} recomienda la vigilancia activa de manera especial en pacientes con estadio clínico cT1, Gleason 3 + 3, PSA <0,15 ng/ml y menos del 50% de cilindros afectados en la biopsia. También propone ofrecer la vigilancia activa a otros pacientes de bajo riesgo y discutirla como alternativa para pacientes de riesgo intermedio.

Opinión de
expertos (4)

En el borrador inicial de dicha guía se recomendaba el seguimiento de los pacientes que optaran por la vigilancia activa con las siguientes medidas^{121,122}:

- Biopsias repetidas al año, a los 4 años y a los 7 años, con al menos 10 cilindros en cada biopsia.
- Determinaciones de PSA cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses a partir de ese momento.
- Estimación de la velocidad del PSA con regresión lineal, utilizando al menos 5 determinaciones de PSA que se extiendan durante al menos un año.

También se aconsejaba tratamiento radical en los pacientes con alguno de los datos siguientes: velocidad del PSA >1 ng/ml/año, mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas, o evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal^{121,122}.

Prostatectomía radical vs. radioterapia

Los estudios que se han realizado hasta la actualidad analizando la radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata tienen un periodo de seguimiento menor que las series de cirugía.

Eficacia

RS distintos tipos de estudio (3)

En la revisión sistemática de Nilsson *et al.*¹²³ sobre los efectos de la radioterapia para el cáncer de próstata se incluyen estudios en los que se comparan los efectos de la radioterapia sola vs. radioterapia con una intervención asociada. Concluye que, hay grandes series de pacientes que indican que los resultados de eficacia de la radioterapia externa (RTE) y la braquiterapia (BQ) son similares a los de la prostatectomía radical (PR) para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml).

RS distintos tipos de estudio (2-)

En la revisión sistemática del *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) del Ministerio de Sanidad de Australia¹²⁴, se evalúa la braquiterapia con implantes permanentes de I-125 en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo.

Concluye que la evidencia disponible no demuestra que existan diferencias en la supervivencia o la progresión de la enfermedad en estos pacientes al comparar RTE vs. PR vs. BQ.

El Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Noruega (SINTEF)¹²⁵ analiza la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado, y no encontraron diferencias en la SLPB a 5 años. También analizaron otros estudios que comparaban BQ vs. RTE, y en los que no se encontraron diferencias en la SLPB a 5 y 7 años. Al comparar BQ + RTE vs. RTE, un estudio de casos y controles encontró una mayor SLPB a 5 años para el tratamiento combinado (67% vs. 44%), aunque en este estudio el seguimiento fue incompleto y la media de edad del grupo control era 5 años mayor. Los autores concluyeron que la BQ comparada con RTE o con PR parece obtener resultados comparables, aunque la evidencia es escasa.

Nilsson *et al.*¹²³ analizan la utilización de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR, *high dose rate brachytherapy*) en pacientes con cáncer de próstata. La revisión concluye que la dosis mínima total que se obtiene con esta técnica es muy superior a las que se alcanzan con 3D-CRT, con una toxicidad aceptable, y que en la mayoría de los pacientes se induce curación local, incluso en los de alto riesgo.

Seguridad

La revisión sistemática del MSAC¹²⁴ también compara la toxicidad de la braquiterapia vs. radioterapia externa vs. prostatectomía radical, encontrando que, a corto plazo, la braquiterapia tiene igual o menor toxicidad que RTE y PR en el ámbito de la función sexual; que para la incontinencia urinaria la BQ tiene mejores resultados que la PR; que para la obstrucción uretral, la BQ tiene peores resultados que RTE y que para la toxicidad rectal, BQ y RTE tienen resultados similares y peores que PR. Es decir, los perfiles de toxicidad para PR, RTE y BQ son diferentes. Se necesita más evidencia sobre la seguridad y eficacia de la BQ para el tratamiento del cáncer de próstata, pero puede recomendarse su uti-

Serie de casos
(3)

RS distintos
tipos
de estudio (3)

RS distintos
tipos
de estudio (2-)

lización para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, volumen glandular menor a 40 cc y disponibilidad del tratamiento (no existe la posibilidad de aplicarlo en todos los centros públicos españoles).

Estudio de cohortes (2+)

Potosky *et al.*¹²⁶ comparan los efectos adversos de PR vs. RTE, con 5 años de seguimiento. A los 2 años el porcentaje (ajustado) de pacientes con impotencia es significativamente mayor en los pacientes sometidos a PR que en los tratados con RTE. Entre los 2 y los 5 años, la función sexual en los pacientes sometidos a RTE empeora, aunque a los 5 años se siguen encontrando diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Estudio de casos y controles (2+)

En la revisión sistemática del SINTEF¹²⁵ que analiza la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado, se analizó un estudio de casos y controles que comparaba BQ vs. RTE, en el que se encontraron tasas mayores de obstrucción urinaria en pacientes tratados con BQ, pero no se hallaron diferencias con respecto a la función sexual o la proctitis. También analizó una serie de casos que comparaba BQ vs. BQ + RTE, en la que encontraron más pacientes con complicaciones rectales en los pacientes tratados con BQ de forma exclusiva.

Serie de casos (3)

RS distintos tipos de estudio (2-)

El estudio de Robinson *et al.*¹²⁷ compara los porcentajes de disfunción eréctil tras PR con conservación de haces neurovasculares (CHN) vs. otros tratamientos. Se encuentra que la probabilidad de mantener la función eréctil un año después del tratamiento, ajustando por edad, es más elevada para la BQ sola.

3.2.2. Distintas técnicas radioterápicas

Radioterapia conformada vs. radioterapia convencional

Eficacia

RS distintos tipos de estudio (1+)

Morris *et al.*¹²⁸ comparan la radioterapia conformada con la convencional para tratamiento del cáncer de próstata localizado. Concluyen que, a dosis similares, no se encuentran diferencias estadísticamente

significativas para el control local de la enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad, la SLPB o la SG. Estos resultados se mantienen incluso con tratamiento hormonal añadido en ambos grupos.

Seguridad

Morris¹²⁸ revisa la toxicidad aguda inducida por dosis similares de radiación aplicadas mediante radioterapia convencional y conformada, identificando tres estudios aleatorizados con información relevante:

En el estudio de Dearnaley *et al.* del año 1999¹²⁹, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de toxicidad gastrointestinal aguda grado B2 (proctitis con sangrado), encontrando una frecuencia del 5% para la radioterapia conformada y del 15% para la convencional, cuando se aplican dosis de 64 Gy. No se encontraron diferencias significativas en la función vesical.

ECA (1+)

En el ensayo de Koper *et al.*¹³⁰, en el que se aplica en ambos grupos una dosis de 66 Gy, se observa una toxicidad gastrointestinal grado 2 del 32% para la radioterapia convencional y del 19% para la radioterapia conformada, caracterizada por toxicidad anal y proctitis ($p = 0,02$).

ECA (1+)

Storey *et al.*¹³¹, que comparan la radioterapia convencional con la radioterapia conformada con escalada de dosis, no identifican diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad aguda rectal o de vejiga.

ECA (1+)

Además, en la revisión de Morris también se identificaron 15 artículos no aleatorizados en los que, en cuanto a toxicidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la aplicación de radioterapia conformada *vs.* radioterapia convencional, administrando dosis de radiación equivalentes. Seguimiento de tiempo mínimo de 2 años.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Dearnaley *et al.*¹³² obtuvieron mejores resultados en la toxicidad intestinal, (sin diferencias estadísticamente significativas) para el grupo de radioterapia conformada con escalada de dosis.

ECA (1-)

IMRT vs. RT conformada tridimensional

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática de la *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias* de Galicia, avalia-t¹³³, pretende analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que es una variante técnica (más avanzada) de la radioterapia conformada tridimensional, en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (T1–T3). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la eficacia. En cuanto a la seguridad, se encuentran mejores resultados (de forma estadísticamente significativa) para la IMRT en la calidad de vida relacionada con la esfera sexual. Los pacientes tratados con IMRT también obtienen resultados más favorables en relación con la toxicidad rectal tardía grado 2–3 ($p < 0,001$).

La IMRT está disponible en pocos centros españoles. Su utilización puede ser beneficiosa para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o intermedio. Dar una dosis >78 Gy supone problemas de toxicidad rectal con la 3D-CRT^{134,135}, como se expone de forma más amplia en el apartado 3.4 de esta guía. Además, la IMRT permite conseguir escalada de dosis. Para pacientes de bajo riesgo, la IMRT enlentece el proceso sin añadir beneficios a la radioterapia conformada tridimensional.

3.2.3. Tratamiento hormonal adyuvante/neoadyuvante

La evidencia científica que analiza la eficacia y seguridad del tratamiento hormonal neoadyuvante/adyuvante en el cáncer de próstata localizado se examina de forma detallada en el apartado 3.5 de esta guía.

3.2.4. Tratamientos experimentales

RS distintos tipos de estudio (3)

Hummel *et al.*¹³⁶ intentan evaluar la efectividad clínica de la crioterapia (crioablación de la próstata) e HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad), y concluyen que no existe evidencia que las apoye como una primera línea de tratamiento.

RS distintos tipos de estudio (3)

Otra revisión sistemática del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)¹³⁷ evalúa la eficacia y seguridad de los HIFU. También concluye que es un procedimiento experimental, no un tratamiento de primera elección.

Shelley *et al.*¹³⁸ comparan la eficacia y los efectos adversos de la crioterapia con los de otros tratamien-

tos primarios (prostatectomía radical, radioterapia y observación) para el manejo de pacientes con cáncer de próstata T1–T3. Consideran que la crioterapia es un procedimiento experimental, y por lo tanto, no es de primera elección.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Es decir, diferentes revisiones sistemáticas bien realizadas¹³⁶⁻¹³⁸ no han conseguido identificar literatura científica de buena calidad que permita apoyar los HIFU o la crioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localizado, lo que nos lleva a la conclusión de que no existe suficiente evidencia al respecto.

Recomendaciones

B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida superior a 10 años se recomienda prostatectomía radical o radioterapia externa.
A	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con radioterapia externa, ésta debe ser conformada tridimensional, puesto que permite la administración de mayor dosis de radiación con mayor seguridad.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en los que se utilice radioterapia externa, puede asociarse a braquiterapia para conseguir escalada de dosis.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml), la braquiterapia de baja o alta tasa de dosis como monoterapia es una alternativa de tratamiento con intención curativa para volúmenes de próstata inferiores a 50 cc.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida inferior a 10 años esperar y ver puede ser una alternativa.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, Gleason <3 + 3, <50% cilindros afectados en la biopsia y PSA <15 ng/ml se puede ofrecer vigilancia activa como alternativa al tratamiento radical inmediato.
M	El seguimiento de los pacientes con vigilancia activa se hará de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> – Determinaciones de PSA y tacto rectal cada tres meses durante los 2 primeros años; después, semestralmente. – Biopsia prostática al año, a los 4 años y a los 7 años (debe haber al menos 10 cilindros por biopsia).

M	En pacientes con vigilancia activa se considerará tratamiento radical cuando aparezca cualquiera de los siguientes datos: velocidad del PSA >1 ng/ml/año, mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas, o evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal.
A	La crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.
A	<p>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</p> <p>Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.</p>

3.3. Cirugía

Preguntas para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado en el que está indicada la cirugía, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los distintos tipos de cirugía radical laparoscópica (transperitoneal o extraperitoneal, con asistencia robótica o sin ella) en comparación con la prostatectomía radical abierta?
- En un paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado al que indicamos una cirugía radical con intención curativa, ¿la linfadenectomía aumenta las tasas de curación de la enfermedad? En caso de realizarla, ¿qué es mejor, linfadenectomía extendida o limitada?
- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado al que se le indica una prostatectomía radical, ¿qué porcentajes de márgenes quirúrgicos positivos se obtienen cuando se decide conservar o no conservar los haces neurovasculares (uni o bilateralmente)? ¿Y qué resultados obtendremos respecto a la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil?

3.3.1. Prostatectomía radical laparoscópica

La prostatectomía radical se puede realizar con una incisión retropúbica o perineal, utilizando una técnica laparoscópica o no. La realización de

prostatectomía radical con un laparoscopio elimina la necesidad de hacer incisiones extensas en el cuerpo. Permite realizar linfadenectomía y conservación de haces neurovasculares, además de la utilización de brazos robóticos que faciliten la operación. Se puede hacer por vía transperitoneal o extraperitoneal¹³⁹⁻¹⁴³.

Para la incorporación de un método mínimamente invasivo es necesario que los resultados oncológicos y funcionales obtenidos con la nueva técnica sean al menos equivalentes a los de la prueba de referencia¹³⁹.

La evaluación de la tasa de márgenes quirúrgicos positivos es fundamental para valorar adecuadamente distintos procedimientos quirúrgicos desde el punto de vista oncológico¹⁴⁴. El hallazgo de márgenes quirúrgicos positivos en pacientes prostatectomizados se asocia con tasas más altas de progresión bioquímica, local y sistémica¹⁴⁵.

Guazzoni *et al.*¹⁴⁴ analizan 120 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical abierta (PRA) o laparoscópica^(e) (PRL) realizadas por un mismo cirujano, con mucha experiencia en ambas técnicas. No se encuentran diferencias en las tasas de márgenes quirúrgicos positivos al comparar ambos grupos (PRA vs. PRL), pero hay mejores resultados con la laparoscópica para la pérdida sanguínea, porcentaje de retirada del catéter antes de 5 días, duración de la intervención, y dolor postoperatorio en el primer día. No se aportan datos en términos de eficacia y seguridad a largo plazo.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence*¹⁴⁰ evalúa la eficacia y seguridad de la PRL, en comparación con la PRA, para el cáncer de próstata localizado. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni para la supervivencia libre de recurrencia bioquímica ni para la continencia urinaria entre PRL (transperitoneal: PLTP, extraperitoneal: PLEP o asistida robóticamente: PLAR) y PRA con un seguimiento inferior a 3 años. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la continencia urinaria. Con respecto a la impotencia sexual, aunque no se encuentran diferencias significativas, existe una tendencia a obtener mejores resultados para la PRL en diferentes estudios.

ECA (1+)

RS distintos tipos de estudio (2-)

(e) Transperitoneal.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Tooher *et al.*¹⁴⁶ comparan PRL (transperitoneal, extraperitoneal o asistida robóticamente) y PRA. La seguridad y los efectos adversos, incluida continencia urinaria, son muy parecidos entre los distintos tipos de PRL y la PRA: PLTP *vs.* PRA, similar; PLEP *vs.* PRA, similar; PLAR *vs.* PRA, mayor tasa de complicaciones para la PRA.

Además de depender de criterios clínicos, la aplicación o no de PRL depende de los medios disponibles en el centro hospitalario. Por ejemplo, la PRL robótica existe en muy pocos centros públicos españoles.

La curva de aprendizaje para la prostatectomía radical laparoscópica es mucho más larga con respecto a la abierta, pero la de la robótica es mucho menor que la laparoscópica convencional¹⁴⁶.

Estudio de cohortes (2+)

Hu *et al.*¹⁴³ incluyeron 2.702 hombres tratados con PRL *vs.* PRA. Al comparar los pacientes de ambos grupos, se observó que los tratados con PRL eran más jóvenes. En este estudio no se ofreció información sobre otros datos clínicos o anatomopatológicos relevantes (PSA preoperatorio, Gleason, estadio clínico). Se encontró una menor tasa de complicaciones preoperatorias con el tratamiento mínimamente invasivo, además de estancias hospitalarias más cortas. Sin embargo, los pacientes en los que se utilizó PRL recibieron un tratamiento de rescate de forma más frecuente que aquellos en los que se aplicó PRA. Al analizar la necesidad de tratamiento de rescate en función del número de PRL que había realizado el cirujano en el año anterior, se obtuvieron mejores resultados para profesionales más experimentados, aunque la necesidad de tratamiento posterior de rescate siguió siendo mayor que con la PRA.

3.3.2. Linfadenectomía

La realización de linfadenectomía pélvica en pacientes que reciben prostatectomía radical se ha justificado con dos posibles objetivos¹⁴⁷⁻¹⁴⁹:

- La eliminación de metástasis ganglionares microscópicas, lo que en teoría permitiría aumentar la supervivencia de los pacientes y el tiempo libre de enfermedad.
- La identificación más precisa de pacientes con ganglios linfáticos positivos, lo que permitiría una mejor estadificación del cáncer, y con ello la aplicación de un tratamiento más adecuado a la realidad del paciente.

La linfadenectomía pélvica extendida^(f) incluye un mayor número de ganglios linfáticos que la limitada o estándar^(g).

En el estudio de Bhatta-Dhar *et al.*¹⁵⁰, con seguimiento a 6 años, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de fracaso bioquímico al comparar los pacientes con LNF *vs.* no LNF.

Estudio de cohortes (2+)

Allaf *et al.*¹⁴⁷ comparan linfadenectomía extendida *vs.* limitada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de SLPB a los 5 años, ni al comparar extendida *vs.* limitada en los pacientes con ganglios linfáticos positivos, aunque hubo una tendencia a mejores resultados de supervivencia en los pacientes que se sometieron a la disección extendida. Con la extendida se detectaron más ganglios positivos y más pacientes con afectación ganglionar.

Estudio de cohortes (2-)

El estudio de Bader *et al.*¹⁴⁸ incluye hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía, comparando los resultados con LNF y sin LFN. La existencia de ganglios linfáticos positivos se asocia de forma estadísticamente significativa con mayor riesgo de progresión, menor supervivencia del cáncer específica a los 5 años y mayor probabilidad de recaída.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Clark *et al.*¹⁴⁹ compara linfadenectomía extendida *vs.* limitada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a las complicaciones quirúrgicas unilaterales.

ECA (1+)

Si se tiene como objetivo aumentar las tasas de curación, parece que la linfadenectomía extendida no está indicada para los pacientes con cáncer de próstata localizado, excepto en estudios clínicos. En pacientes de

(f) Incluye la eliminación de todo el tejido fibroso, adiposo y linfático en un área que se extiende, por arriba, desde 2 cm por encima de la bifurcación de la arteria iliaca común; por abajo, hasta el ganglio de Cloquet, y, lateralmente, desde el nervio génitofemoral hasta la pared vesical¹⁴⁹.

(g) Incluye los ganglios de la superficie de las venas iliacas externas (desde la vena iliaca circunfleja profunda hasta la bifurcación de la arteria iliaca común), además de todo el tejido conectivo que se encuentra entre las arterias iliacas internas y externas, y el que rodea el nervio obturador¹⁵⁰.

riesgo intermedio o alto podría utilizarse sólo para mejorar la estadificación del paciente.

3.3.3. Conservación de haces neurovasculares

La conservación de los haces neurovasculares que rodean a la próstata al realizar cirugía radical pretende mejorar funcionalmente al paciente, especialmente en la esfera sexual pero también con respecto a la continencia urinaria^{145,151,152}. Sin embargo, no hay que olvidar que el objetivo de la prostatectomía radical es eliminar completamente el tumor^{4,17,145}, y que el hallazgo de márgenes quirúrgicos (microscópicos) positivos en pacientes prostatectomizados se asocia con tasas más altas de progresión bioquímica, local y sistémica¹⁴⁵.

Estudio de cohortes (2-)

El estudio de Sofer *et al.*¹⁴⁵ evalúa el efecto de la prostatectomía radical (PR) con conservación de haces neurovasculares (CHN) *vs.* PR sin CHN. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la PB de los pacientes con CHN *vs.* pacientes sin CHN a los 3 años de la cirugía, ni al comparar CHN unilateral *vs.* CHN bilateral *vs.* pacientes sin CHN. Ajustando por varias variables confusoras (edad, PSA y Gleason), la probabilidad de tener márgenes quirúrgicos positivos no difirió de forma estadísticamente significativa entre ambos grupos.

RS distintos tipos de estudio (2-)

El estudio de Robinson *et al.*¹²⁷ compara los porcentajes de disfunción eréctil tras PR con CHN *vs.* otros tratamientos. Para pacientes con cáncer de próstata localizado a los que se les realiza una prostatectomía, hay una tendencia a que la probabilidad de mantener la función eréctil sea mayor cuando se conservan los haces neurovasculares.

Estudio de cohortes (2+)

Kundu *et al.*¹⁵¹ realiza PR retropúbica con CHN o sin CHN, uni o bilateralmente. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de continencia urinaria al comparar PR con CHN *vs.* PR sin CHN (seguimiento mínimo de 18 meses).

Estudio de cohortes (2-)

El estudio de Wille *et al.*¹⁵² analiza resultados de continencia urinaria post-PR en función de una serie de variables. Concluye que la CHN (tanto uni como bilateralmente) no afecta a los resultados de

continencia urinaria (no hay diferencias estadísticamente significativas entre la realización o no de CHN en PR).

En resumen, los diferentes estudios apuntan a que no hay diferencias entre conservar los haces o no respecto a márgenes e incontinencia, pero sí respecto a la potencia sexual, en estudios con seguimiento mínimo de 1 año.

Los pacientes prostatectomizados son cada vez más jóvenes, por lo que el mantenimiento de la función eréctil (además de la continencia urinaria) es un importante aspecto a considerar a la hora de decidir el tratamiento.

Recomendaciones

B	En el cáncer de próstata clínicamente localizado con indicación de prostatectomía radical puede utilizarse tanto la cirugía laparoscópica como la abierta.
C	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml), no es necesario realizar linfadenectomía en el momento de la prostatectomía radical.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio o alto tratados mediante prostatectomía radical debe realizarse linfadenectomía.
D	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado a los que se indica prostatectomía radical, se recomienda conservar los haces neurovasculares cuando los hallazgos intraoperatorios lo permitan.

3.4. Radioterapia

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado o localmente avanzado en el que está indicada la radioterapia (externa y/o braquiterapia), ¿qué volumen, dosis y fraccionamiento tienen una mejor eficacia y seguridad según el riesgo?

Estudios previos sugieren que cambios en la dosis, volumen y fraccionamiento de radioterapia que reciben los hombres con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado pueden tener un impacto en la supervivencia y el control de la enfermedad, diferente según el riesgo previo del paciente, pero también pueden suponer un aumento de la toxicidad del tratamiento^{123,153}.

Recordar que, en esta GPC los pacientes con cáncer de próstata, atendiendo al riesgo, se dividen en las siguientes categorías propuestas por D'Amico^{28,29}:

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml
- Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y A20 ng/ml)
- Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7

3.4.1. Dosis

ECA (1-) Peeters *et al.*¹³⁴ comparan dosis de 68 Gy vs. 78 Gy en pacientes con cáncer de próstata T1b–T4, y encuentran que para la SLPB a 5 años existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Riesgo bajo

Estudio de cohortes (2++) El estudio de Khuntia *et al.*¹⁵⁴ es un estudio prospectivo de escalada de dosis, que incluye pacientes T1–T3 tratados con radioterapia (RT) externa. Para pacientes con T1–T3 y riesgo bajo, la SLPB a 5 años según dosis fue: 52% (A68 Gy), 82% (68–72 Gy), 93% (B72 Gy); p <0,001.

Estudio de cohortes (2++) La publicación de Kupelian *et al.*¹⁵⁵ es un estudio de escalada de dosis que analiza pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml) tratados con RTE (radioterapia externa). Encuentra diferencias estadísticamente significativas en la SLPB a 96 meses al comparar A72 Gy vs. > 72 Gy. Al analizar por subgrupos de dosis a 4 años, también encuentra diferencias estadísticamente significativas cuando compara <74 Gy vs. >74 Gy, pero no al comparar 74 Gy vs. 78 Gy.

ECA (1-) Peeters *et al.*¹³⁴, con pacientes T1b–T4, encuentran que para la SLPB a 5 años no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar 68 Gy vs. 78 Gy en el grupo de bajo riesgo.

Pollack *et al.*¹⁵⁶ comparan 70 Gy vs. 78 Gy en pacientes con cáncer de próstata T1–T3 en los que se irradia minipelvis y próstata con vesículas. En pacientes con PSA <10 ng/ml, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la SLPB.

ECA (1++)

Riesgo intermedio

El artículo de Hanks *et al.*¹⁵⁷ analiza pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con RT externa. Para PSA entre 10–20 ng/ml, encuentran diferencias estadísticamente significativas en la SLPB al comparar 71,5 Gy vs. 75,6 Gy vs. >75,6 Gy.

Estudio de cohortes (2++)

Peeters *et al.*¹³⁴ analizaban pacientes T1b–T4 y en el grupo de riesgo intermedio, encontrando que para la SLPB a 5 años existen mejores resultados para mayor dosis, de forma estadísticamente significativa, al comparar 68 Gy vs. 78 Gy.

ECA (1-)

Riesgo intermedio y alto

En el estudio de Khuntia¹⁵⁴ *et al.*, para pacientes T1–T3 y riesgo intermedio y alto, los mejores resultados de SLPB a los 5 años fueron en el grupo B72 Gy (mediana 78 Gy).

Estudio de cohortes (2++)

En el estudio de Pollack *et al.*¹⁵⁶, en pacientes T1–T3 y PSA >10 ng/ml, al comparar 70 Gy vs. 78 Gy se describen mejores resultados en la SLPB, con diferencias estadísticamente significativas a los 5 años.

ECA (1-)

Riesgo alto

En el ensayo de Peeters *et al.*¹³⁴, en el grupo de alto riesgo, para la SLPB a 5 años existe tendencia a encontrar mejores resultados para mayor dosis al comparar 68 Gy vs. 78 Gy.

ECA (1-)

Toxicidad

En otro artículo de Peeters¹³⁵ se incluyen los mismos pacientes que en el anterior estudio del mismo autor¹³⁴, pero se ofrecen resultados de toxicidad en lugar de resultados de eficacia. Incluye pacientes con cáncer de próstata T1–T4. En este estudio se comparan diferentes volúmenes, límites de dosis diversos (VD) y se involucran diferentes instituciones.

Al comparar 68 Gy vs. 78 Gy (con un volumen que incluye el ano), para la toxicidad gastrointestinal grados 2 y 3, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Sí encuentran diferencias estadísticamente significativas para el sangrado rectal y la incontinencia anal (para heces, moco o sangre, que requiere pañales más de dos veces por semana). Es decir, dosis de 78 Gy mantienen la rectorragia y las pérdidas anales por debajo del 10% en pacientes con cáncer de próstata T1–T4.

3.4.2. Volumen

Los estudios que analizan diferencias en el volumen a irradiar se refieren al «volumen de planificación», que es aquel que se desea que reciba la dosis que se prescribe.

Los campos que se utilizan varían según los distintos estudios. Algunos autores^{158,159} hablan de sólo próstata (VSP, con un volumen máximo de 10 x 10 cm), pelvis parcial o minipelvis (VMP, que incluye próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos periprostáticos y obturadores, con un tamaño típico de 10 x 14 cm), y pelvis total (VPT, que incluye próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos de la iliaca externa). En otros estudios¹⁶⁰ se define el campo pelvis (VP), que incluiría tanto los VMP como los VPT. Otros autores¹⁶¹ irradian un volumen que incluye próstata y vesículas seminales (campo VPVS).

Riesgo bajo

En pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado de bajo riesgo, no se ha localizado evidencia de que la irradiación de pelvis mejore los resultados.

Riesgo intermedio y alto

Estudio de cohortes (2+)

Vargas *et al.*¹⁶¹ incluyen pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y localmente avanzado y alto riesgo de invasión ganglionar; es decir, superior al 15% (cálculo según la fórmula^(h) propuesta por Roach *et al.*¹⁶⁰). Se compara RTE con VPT vs. RTE con VPVS. La elección del volumen a aplicar en este

(h) Fórmula de Roach para calcular el riesgo de invasión ganglionar: $(2/3) \text{ PSA} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$. Existen otras formas de calcular esta probabilidad, como el nomograma de Borque *et al.*¹⁶², validado para la población española.

estudio depende del centro en el que se trate el paciente: VPT en dos centros, VPVS en otro centro. Para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y riesgo de metástasis superior al 15% (alto riesgo), al comparar irradiación pélvica con próstata y vesículas seminales no se aprecian diferencias estadísticamente significativas para el control clínico y para supervivencia cáncer específica con un seguimiento de hasta 15 años.

Jacob *et al.*¹⁵⁸ evalúan 420 varones con cáncer de próstata y PSA pre-tratamiento <100 ng/ml, tratados con RTE conformada tridimensional con o sin deprivación androgénica de corta duración. En este estudio, el volumen irradiado no fue un predictor significativo de resultados.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Roach *et al.*¹⁶⁰ analiza RT con VP + hormonoterapia (HT) neoadyuvante vs. RT con VP + HT adyuvante vs. RT con VSP + HT neoadyuvante vs. RT con VSP + HT adyuvante en pacientes con cáncer de próstata (67% son pT2c-pT4). Al comparar VP vs. VSP a 4 años, llama la atención la existencia de diferencias estadísticamente significativas para la SLPB, pero no para la SG, la tasa de fallo bioquímico, el fallo ganglionar ni las metástasis a distancia.

ECA (1-)

En el artículo de Lawton *et al.*¹⁶³, con un período de seguimiento más largo, al comparar VP vs. VSP no encuentran diferencias estadísticamente significativas para la SLPB.

ECA (1-)

En otro artículo de Roach *et al.*¹⁵⁹, se dividieron los pacientes en 3 grupos de comparación diferentes según el volumen recibido: VPT vs. VMP vs. VPS. De los pacientes analizados, el 67% eran pT2c-pT4, y todos ellos recibieron HT neoadyuvante. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de progresión a 9 años al comparar los 3 grupos, y también al comparar VPT vs. VSP (a favor de VPT), pero no para VPT vs. VMP. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la SLPB a 9 años al comparar los 3 grupos, ni tampoco al comparar VPT vs. VMP, pero sí para VPT vs. VSP (a favor de VPT).

ECA (1-)

También encontraron diferencias en el porcentaje de fallo bioquímico a 9 años al comparar los 3 grupos entre sí, en la comparación VPT vs. VSP, y al comparar VPT vs. VMP (a favor de VPT).

ECA (1-)

Al analizar los resultados a 4 años según el tipo de hormonoterapia recibida, en el artículo de Roach 2003¹⁶⁰, cuando se compara VP + HT neoadyuvante vs. VSP + HT neoadyuvante se encuentran diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de progresión, pero no para la SG, la progresión local, el fallo ganglionar ni las metástasis a distancia.

ECA (1-)

Lawton¹⁶³ no encuentra resultados estadísticamente significativos para la SLPB a 10 años según el tipo de HT recibida: ni para la comparación de VP + HT neoadyuvante vs. VSP + HT neoadyuvante, ni al comparar VP + HT adyuvante vs. VSP + HT adyuvante. Estos resultados sólo se ofrecen con una definición de progresión bioquímica diferente a la del análisis global⁽ⁱ⁾. En cuanto a la SG, tampoco existe significación estadística al comparar VP + HT neoadyuvante vs. VSP + HT neoadyuvante, pero sí para la comparación VP + HT adyuvante vs. VSP + HT adyuvante a favor de VSP + HT adyuvante (a favor de VSP + HT adyuvante).

En resumen, en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado, no hay evidencia de que la irradiación de pelvis (VPT) frente a la irradiación de un campo que incluya vesículas seminales (VMP o VPVS) mejore los resultados de forma clínicamente significativa.

Toxicidad

ECA (1-)

En el artículo de Roach *et al.*¹⁶⁰, al comparar los diferentes grupos (RT con VP + HT neoadyuvante vs. RT con VP + HT adyuvante vs. RT con VSP + HT neoadyuvante vs. RT con VSP + HT adyuvante) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad grado B3, ni gastrointestinal aguda o tardía, ni genitourinaria aguda o tardía.

(i) Aquí se considera progresión bioquímica cuando se obtienen 2 elevaciones consecutivas de PSA, separadas por 1 mes (la elevación debe ser del 20% del valor anterior del PSA, con un mínimo de 0.3 ng/ml). En el resto de resultados de este apartado, se ha considerado progresión bioquímica cuando los niveles séricos de PSA se incrementen en 2 ng/ml sobre el PSA nadir, que es la definición que se utiliza en esta guía (ver apartado 5.1).

En pacientes con cáncer de próstata (con más del 67% T2c–T4) y hormonoterapia neoadyuvante, la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal (aguda y tardía) B grado 2 es mayor en los pacientes a los que se irradia el volumen VPT.

3.4.3. Fraccionamiento

Hay algunos estudios randomizados^{164,165} que comparan hipofraccionamiento con fraccionamiento estándar, pero en ellos la dosis era demasiado baja (máximo 66 Gy) como para que la comparación fuera válida.

Los estudios de Kupelian *et al.*¹⁶⁶ y Higgins *et al.*¹⁶⁷ son series de casos que no aportan gran evidencia.

Se considera que en la actualidad no existe suficiente evidencia como para llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia y seguridad del hipofraccionamiento, comparado con el fraccionamiento estándar.

Recomendaciones

B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml), la dosis de radioterapia externa debe ser 72–74 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y A20 ng/ml)], la dosis de radioterapia externa debe ser 76–78 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (T2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) o con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado (cT3), la dosis de radioterapia externa debe ser al menos de 78 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, se debe irradiar exclusivamente la próstata.
C	En pacientes con cáncer de próstata y riesgo de invasión ganglionar B15% se recomienda irradiación de próstata y vesículas seminales.
M	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados para valorar la utilidad de los fraccionamientos alterados (hipofraccionamiento, etc.) de la radioterapia en el cáncer de próstata.

3.5. Hormonoterapia

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado sometido a tratamiento con intención curativa, ¿mejora las tasas de curación de la enfermedad la implementación de un tratamiento hormonal neoadyuvante o adyuvante?

Debido a que la hormonoterapia induce la apoptosis de las células prostáticas^{4,168}, en los pacientes con cáncer de próstata a veces se decide combinar un tratamiento local (normalmente prostatectomía o radioterapia) con un tratamiento general con hormonoterapia. En esos casos, la HT se puede aplicar^{17,168} antes que el tratamiento principal (HT neoadyuvante), al mismo tiempo (HT concomitante) o después (HT adyuvante).

3.5.1. HT + PR vs. PR

HT neoadyuvante + PR vs. PR

RS de ECA
(1+)

En la revisión de Kumar¹⁶⁸ *et al.*, para pacientes con enfermedad T1 y T2, en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo e intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y A20 ng/ml)] que recibieron prostatectomía radical, la adición de HT neoadyuvante no mejoró la SG. Encontraron una reducción límite significativa de las tasas de recidiva.

HT adyuvante + PR vs. PR

ECA (1+)

En pacientes con cáncer de próstata localizado T1-T2 Nx que recibieron prostatectomía radical, McLeod *et al.*¹⁶⁹ encuentran que la adición de HT adyuvante (bicalutamida 150 mg/día) no mejoraba la supervivencia.

3.5.2. HT + RT vs. RT

HT neoadyuvante + RT vs. RT

El estudio de D'Amico *et al.*¹⁷⁰ compara el tratamiento con radioterapia 3D-CRT + HT de supresión androgénica neoadyuvante vs. 3D-CRT, en ambos casos a dosis de 30 Gy. A los 5 años de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la SG entre ambos grupos.

ECA (1++)

HT adyuvante+RT vs. RT

En el estudio de McLeod *et al.*¹⁶⁹, para pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron radioterapia radical, la adición de HT adyuvante (con bicalutamida 150 mg/día) no mejoró la supervivencia.

ECA (1+)

3.5.3. Tratamiento hormonal neoadyuvante/adyuvante

El estudio de Hummel *et al.*¹³⁶ compara tratamiento local + HT neoadyuvante vs. tratamiento local, y no se identifican diferencias en términos de SLPB. En la comparación de tratamiento local + HT adyuvante vs. tratamiento local no se identifican diferencias en términos de supervivencia, aunque se apunta que pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de la HT añadida al tratamiento local.

3.5.4. Toxicidad de la HT

En la revisión de Kumar¹⁶⁸ y en el estudio de D'Amico¹⁷⁰, en pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron tratamiento radical, la adición de HT (neoadyuvante o adyuvante) aumenta los eventos adversos (sofocos, diarrea, astenias, ginecomastia).

RS de ECA y
ECA (1+/1++)

Específicamente, la bicalutamida parece provocar elevadas cifras de ginecomastia (en ocasiones dolorosa) en la población de nuestro medio.

Recomendaciones

A	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA A10 ng/ml) o intermedio [cT2b o Gleason = 7 o (PSA >10 y A20 ng/ml)], la hormonoterapia neoadyuvante a la prostatectomía radical debería evitarse.
---	--

B	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio, la hormonoterapia adyuvante a la prostatectomía radical debería evitarse.
A	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia neoadyuvante a la radioterapia debería evitarse.
B	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia adyuvante a la radioterapia debería evitarse.
M	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio, se recomienda utilizar hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a la radioterapia.
M	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) se seguirán los criterios utilizados en el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado para la utilización de hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia.

3.6. Seguimiento

Pregunta para responder:

- ¿Cuándo puede finalizarse el seguimiento de un paciente con cáncer de próstata localizado tras tratamiento con intención curativa (prostatectomía radical y radioterapia radical)? ¿Con qué pruebas y con qué frecuencia debe realizarse?

Algunos pacientes con cáncer de próstata localizado reciben un tratamiento radical o con intención curativa^{4,17}, que es el que tiene el objetivo de eliminar completamente el tumor. Normalmente se realiza con prostatectomía radical o radioterapia radical (radioterapia externa y/o braquiterapia).

La progresión bioquímica es la situación en la que el paciente que había recibido un tratamiento con intención curativa para el cáncer de

próstata supera determinado nivel de PSA total, marcando un riesgo significativamente mayor de morbilidad y mortalidad⁴. La progresión bioquímica precede en unos años a la recidiva clínica¹⁷¹.

Para valorar la manera de hacer el seguimiento de hombres con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical, se ha examinado, en primer lugar, la serie de casos de Han *et al.*¹⁷¹. Se encontró que ningún paciente experimentó recurrencia local o a distancia sin elevación de PSA. Además, los pacientes con estadio clínico T1a o Gleason 2–4 (subgrupo de 50 casos) no experimentaron progresión bioquímica^(j). Los pacientes con estadio clínico T1b–T1c no experimentaron progresión bioquímica a partir de los 10 años de seguimiento. En el resto de estadios clínicos, ningún paciente presentó progresión bioquímica después de 15 años.

Serie
de casos (3)

En otra publicación de Kupelian *et al.*¹⁷² se comparan pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía *vs.* radioterapia^(k). La proporción de pacientes con SLPB^(l) se estabilizaba alrededor de 6,5 años después del tratamiento con radioterapia y unos 13 años después de la operación.

Estudio de
cohortes (2+)

El estudio de Hanks *et al.*¹⁵⁷ es una serie de casos tratados con 3D-CRT. La SLPB^(m) (a 5 y 10 años) fue 55% a los 5 años; 48% a los 10 años, y 48% a los 12 años, sin diferencias estadísticamente significativas al compararlas entre sí. La curva de SLPB se estabilizaba alrededor de los 7,2 años. Al estratificar en diferentes grupos pronósticos según el nivel de PSA pretratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la SLPB. En los pacientes que tenían PSA pretratamiento <10 ng/ml, la SLPB a los 8 años estaba entre 68 y 74%.

Estudio de
cohortes (2++)

(j) Definición de progresión bioquímica con un nivel de corte 0,2 ng/ml.

(k) RT: 57% conformada, 43% convencional; RT: 54% >72 Gy, 46% A72 Gy.

(l) Definición de progresión bioquímica: en los pacientes irradiados se utiliza la definición de la ASTRO¹⁷³; en los que recibieron cirugía, un punto de corte 2 ng/ml.

(m) Definición de progresión bioquímica de la ASTRO.

Serie de casos (3)

En la serie de casos de Albertsen *et al.*⁴⁴ se siguieron pacientes con cáncer de próstata localizado que no recibieron tratamiento con intención curativa, y se encontró que estos pacientes estabilizaron su curva de supervivencia cáncer-específica a los 15 años, lo que se considera un resultado extrapolable al resto de pacientes que sí reciben algún tratamiento.

Además de los datos de supervivencia, otro factor a tener en cuenta a la hora de decidir el tiempo máximo de seguimiento es que normalmente los pacientes con cáncer de próstata localizado en los que se opta por radioterapia tienen una edad más avanzada que aquellos en los que se opta por cirugía en el momento del diagnóstico, lo que también se comprueba en estos estudios^{157,171}: media de 70 años en los tratados con radioterapia; media de 58,2 años en los que se sometieron a prostatectomía.

Opinión de expertos (4)

Como no se han localizado estudios que realicen comparaciones sobre la periodicidad de la pauta de seguimiento con PSA, se propone seguir las recomendaciones de la guía de práctica clínica sobre cáncer de próstata de 2007 de la *European Association of Urology*⁴, donde se propone hacer revisiones a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con intención curativa; a partir del año cada 6 meses, y después del tercer año, anualmente.

Opinión de expertos (4)

Para poder establecer las recomendaciones también se ha tenido en cuenta que en el consenso internacional de 2005 de la ISUP, *International Society of Urological Pathology*²¹, se acordó que el diagnóstico de un grado sumatorio de Gleason 2–4 en la pieza de prostatectomía debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional) y que debería contrastarse siempre.

Recomendaciones

D	En el caso singular en el que se informe de un grado sumatorio de Gleason 2–4 en la pieza de prostatectomía, este dato debe considerarse con cautela hasta que sea revisado por otro experto.
D	Los pacientes con un grado sumatorio de Gleason 2–4 confirmado en la pieza de prostatectomía no requieren seguimiento oncológico.

D	Los pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos T1a sometidos a prostatectomía radical no requieren seguimiento oncológico.
D	Los pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos T1b–T1c sometidos a prostatectomía radical requieren seguimiento durante 10 años.
D	Para el resto de pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (T2), tras tratamiento con prostatectomía radical, el período de seguimiento debería ser 15 años.
D	El periodo mínimo de seguimiento para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tras radioterapia con intención curativa debería ser 8 años.
D	En el seguimiento del paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con prostatectomía radical o radioterapia requieren únicamente controles con PSA mientras no se detecte progresión bioquímica.
D	La periodicidad recomendada en el seguimiento con PSA para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado es la siguiente: a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con intención curativa; a partir del año, cada 6 meses, y después del tercer año, anualmente.