



AVANCES EN RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPEÚTICA Y
MEDICINA FÍSICA

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE GRANADA

TRABAJO FIN DE MÁSTER, CURSO ACADÉMICO 2013-2014

TÍTULO: “PRESENTACIÓN DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO CON FESOTERODINA DE LA
TOXICIDAD URINARIA EN PACIENTES SOMETIDOS A
RADIOTERAPIA POR CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.”

AUTOR: DAVID ALEJANDRO MARTÍN WAY

TUTOR: JOSÉ EXPÓSITO HERNÁNDEZ

CO-TUTOR: FERNANDO VÁZQUEZ ALONSO

ÍNDICE:

A. INTRODUCCIÓN.

B. BREVE REVISIÓN SOBRE CÁNCER DE PRÓSTATA:

- a. Epidemiología.
- b. Factores de riesgo.
- c. Clasificación anatomopatológica.
- d. Estadiaje.
- e. Cribajo y detección precoz.
- f. Diagnóstico.
- g. Estadificación.
- h. Tratamiento.
- i. Seguimiento y segundas líneas de tratamiento.

C. TRATAMIENTO MEDIANTE RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

D. CISTITIS RÁDICA Y OTRAS COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA SOBRE EL APARATO URINARIO.

E. TRATAMIENTOS DE LA CISTITIS RÁDICA.

F. TRATAMIENTO CON ANTIMUSCARÍNICOS DE LOS SÍNTOMAS DE LA URGENCIA Y LA INCONTINENCIA URINARIA.

G. NUESTRO ESTUDIO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS MICCIONALES EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA POR CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO:

- a. Introducción y justificación.
- b. Toxicidad postradioterapia.
- c. Objetivos.
- d. Estudio estadístico.
- e. Pacientes.
- f. Evaluación de los síntomas y la calidad de vida.
- g. Pautas.
- h. Información y consentimiento informado.
- i. Resultados.
- j. Conclusiones y discusión.

A. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente en Europa, y representa la segunda causa de muerte por cáncer en varones, únicamente detrás del cáncer de pulmón. Además, es una enfermedad propia de edades avanzadas, por lo que es un problema que afecta a una gran proporción de personas, dado en envejecimiento poblacional que están padeciendo las sociedades de los países desarrollados.

Centrándonos en nuestro entorno, la incidencia estimada de cáncer de próstata en España para un intervalo de confianza del 95% es de 82,27 (80.57-83.97) casos nuevos por cada 100.000 habitantes año, y en Andalucía es de 70,38 (65,3-75,36). Por lo tanto, se trata de un importante problema sociosanitario, que además genera grandes gastos económicos, tanto directos como indirectos. Por ello, su estudio es tan importante para la medicina de hoy en día.

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado, la radioterapia externa obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la prostatectomía radical. Los efectos secundarios tardíos de la radioterapia con las técnicas modernas son menos frecuentes que hace años. Pueden aparecer a nivel urinario, digestivo o sexual. Dentro de estas, cobra especial relevancia la cistitis rádica, que puede presentarse hasta en un 20% de los pacientes. Se han establecido diversas líneas de tratamiento, siendo una de las más novedosas y que presenta los resultados más prometedores la instilación de ácido hialurónico intravesical. No obstante, en la práctica clínica habitual se emplean en muchas ocasiones fármacos antimuscarínicos como tratamiento sintomático, aunque no hay datos publicados sobre la eficacia de los mismos en este uso. Es por ello, que presentamos un estudio prospectivo en el que pretendemos demostrar la eficacia de los fármacos antimuscarínicos en el tratamiento de los pacientes que padecen esta complicación, y también su posible eficacia en la prevención de los síntomas derivados de la misma administrándolos de manera profiláctica a pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a radioterapia externa.

B. BREVE REVISIÓN SOBRE CÁNCER DE PRÓSTATA:

1. Epidemiología:

El cáncer de próstata es considerado como uno de los principales problemas médicos que afectan a la población masculina. Según Hankey BF et al (1), es la neoplasia sólida más frecuente en Europa, por delante de otros cánceres frecuentes, tales como el de pulmón o colon. Además, es la segunda causa de muerte por cáncer en varones, apreciándose desde 1985 un discreto aumento de su mortalidad a escala

mundial. Concretamente, representa el 11% de las muertes por cáncer en el varón, sólo por detrás del cáncer pulmonar.

Por otro lado, el trabajo realizado por Gronberg H (2) confirma que el cáncer de próstata afecta más frecuentemente a pacientes añosos, por lo que es un problema importante para la sociedad actual, con una población con un número creciente de personas de edad avanzada. Es un tumor más propio de países desarrollados, representando en ellos un 15,3% de las neoplasias en varones, frente al 4,3% que supone en países en desarrollo.

Existen diferencias regionales, incluso dentro de Europa, en la incidencia de cáncer de próstata. Según el Registro Nacional de Cáncer de Próstata de 2010 (3), se estima que en nuestro país se diagnostican 19.107 casos nuevos cada año (18.713-19.504). La incidencia estimada en España para un intervalo de confianza del 95% es de 82,27 (80,57-83,97) casos nuevos por cada 100.000 habitantes año, en Andalucía es de 70,38 (65,3-75,36). El 71% de los diagnósticos se realiza a partir de los 65 años, con un pico entre los 72 y los 74 años. Atendiendo a este registro, también conocemos que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico y que un 62,2% presentaban otras comorbilidades. Estudios procedentes de autopsias ponen de manifiesto la existencia de focos de adenocarcinoma de próstata en la mayoría de varones con más de 85 años. A causa del incremento de la esperanza de vida, sobre todo por la reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y la mejora en el diagnóstico de esta neoplasia mediante la utilización del antígeno específico prostático (PSA), la cifra de hombres que presentarán esta neoplasia y requerirán tratamiento aumentará probablemente en los próximos años.

Además, este Registro Nacional nos permitió conocer que en España, aproximadamente el 89,8% de los cánceres diagnosticados al año se encuentran en un estadio localizado, un porcentaje algo mayor que si lo comparamos con el de los EEUU, donde esta cifra es de un 81%. Sin embargo, el porcentaje de cánceres de próstata metastásicos al diagnóstico es similar en ambos países; de un 4%.

2. Factores de riesgo:

Los andrógenos desempeñan un papel clave en el mantenimiento y el desarrollo del cáncer de la glándula prostática. Las células prostáticas son muy sensibles a los andrógenos (fundamentalmente la dihidrotestosterona) y regresan con la castración. Se desconoce el papel exacto de estas hormonas en el desarrollo de esta neoplasia, pero su presencia es, al menos, un factor permisivo ineludible.

Como hemos comprobado en el apartado anterior, la influencia de la edad es indiscutible, además de las diferencias geográficas y étnicas encontradas. Así, el cáncer de próstata es más frecuente en varones afroamericanos y menos incidente en China y Japón.

La historia familiar en la probabilidad de sufrir cáncer de próstata supone un incremento del riesgo relativo entre 1,5 y 5 veces en función del grado de parentesco o del número de familiares afectos. La agregación familiar de este tumor es observada en un 20% de los casos.

Por último, encontramos otros factores de riesgo ambientales e higiénico-dietéticos, tales como la dieta grasa y rica en carnes y el tabaquismo, que parecen estar relacionados con un aumento de incidencia de cáncer de próstata. De la misma forma, hay descritos ciertos factores protectores, como es el consumo de fruta y verduras, de ácidos omega 3, de vitaminas E y D,...

3. Clasificación anatomopatológica:

El epitelio normal prostático está formado por glándulas (generalmente localizadas en la periferia) y tejido conectivo fibroelástico. Cuando nos referimos a cáncer de próstata nos referimos en la inmensa mayoría de las ocasiones a adenocarcinoma acinar, aunque existe un 8% de neoplasias que pertenecen a otros grupos histológicos. Dentro de estos tipos minoritarios resaltan el adenocarcinoma ductal (de peor pronóstico por presentar peor respuesta al bloqueo hormonal) y el carcinoma neuroendocrino (radio y quimioresistente).

Existen diversos sistemas de clasificación para evaluar el adenocarcinoma prostático, pero el más utilizado es el descrito por Gleason, que se basa en el patrón de diferenciación glandular y en el patrón de crecimiento del tumor a pequeño aumento. Se valoran los dos patrones de crecimiento más frecuentes por separado, definiendo un patrón primario (predominante) y otro secundario (segundo más prevalente). Se valora cada patrón de 1 a 5 desde el más al menos diferenciado. Dichos patrones influyen en el pronóstico, y de ellos se obtiene una suma que oscila entre 2 y 10.

4. Estadíaje:

La clasificación TNM de cáncer de próstata (última actualización de 2009) es la más común de todas para catalogar de forma adecuada este tipo de tumor. Presentamos esta clasificación en la figura 1.

Como se puede observar, en la clasificación se tiene en cuenta la escala de Gleason, ya explicada en el apartado anterior. Las muestras pueden ser ya obtenidas por biopsia o por prostatectomía radical. Así, la escala presenta valores entre 2 y 10, indicando 2 el patrón menos agresivo y 10 el más agresivo.

No obstante, la clasificación TNM es insuficiente para establecer el tratamiento adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, los cuales pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los

factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason. La clasificación pronóstica más usada es la de d'Amico, que se expone en la figura 2.

TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) Prostate Cancer Staging System

TNM	Stage	Description
Tumor (T)	TX	Tumor cannot be assessed
	T0	No evidence of tumor
	T1	Clinically unapparent tumor not detected by physical exam (DRE) or visible by imaging
	T1a	Tumor found incidentally in tissue removed from prostate for other reasons, histologic finding in $\leq 5\%$ of tissue resected
	T1b	Tumor found incidentally in tissue removed from prostate for other reasons, histologic finding in $>5\%$ of tissue resected
	T1c	Tumor identified by needle biopsy because of elevated PSA
	T2	Tumor confined within the prostate
	T2a	Tumor involves 50% of one lobe or less
	T2b	Tumor involves $>50\%$ of one lobe but not both lobes
	T2c	Tumor involves both lobes
	T3	Tumor extends outside the prostate capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)	
T3b	Tumor invades the seminal vesicles	
T4	Tumor invades nearby structures other than the seminal vesicles, such as the bladder or rectum	
Regional Lymph Nodes (N)	NX	Regional lymph nodes were not assessed
	N0	No spread to nearby lymph nodes
	N1	Metastasis in nearby lymph node(s)
Distant Metastasis (M)	MX	Distant metastasis cannot be assessed (not evaluated)
	M0	No distant metastasis
	M1	Distant Metastasis
	M1a	Lymph node(s) outside of nearby area
	M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease	
Histopathologic Grade (G)	GX	Grade cannot be assessed
	G1	Gleason 2-4
	G2	Gleason 5-6
	G3-4	Gleason 7-10

Figura 1, TNM Ca próstata

RIESGO	CARACTERÍSTICAS
Bajo	T1-T2a, Gleason ≤ 6 y/o PSA $< 10\text{ng/ml}$
Intermedio	T2b, Gleason = 7 y/o PSA 10-20ng/ml
Alto	$\geq T2c$, Gleason ≥ 8 y/o PSA $> 20\text{ng/ml}$

Figura 2, Grupos de riesgo d'Amico

5. Cribado y detección precoz:

Se define cribado poblacional como la exploración de varones asintomáticos en riesgo, mientras que la detección precoz o cribado oportunista conlleva búsquedas de casos individuales que son iniciadas por el médico o el paciente. Los objetivos principales de ambos tipos de cribado son reducir la mortalidad por cáncer de próstata y mejorar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, la utilidad de dichos procedimientos para alcanzar sus objetivos ha sido causa de desacuerdo entre los miembros de la comunidad científica, con argumentos a favor y en contra. Por lo tanto, en Urología siempre ha existido la gran pregunta de si es o no beneficioso para los pacientes la detección precoz del cáncer de próstata.

Los resultados muy esperados de dos ensayos prospectivos y aleatorizados que trataban de dar respuesta a esta pregunta se publicaron en 2009:

- a) Ensayo sobre el cribado del cáncer PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)(4): se aleatorizó a 76.693 varones en 10 centros estadounidenses para someterse a un cribado anual con PSA y tacto rectal (TR) o a recibir la asistencia habitual como control. Tras 7 años de seguimiento, la incidencia de muertes por cáncer de próstata por 10.000 años-persona fue de 2,0 (50 muertes) en el grupo de cribado y de 1,7 (44 muertes) en el grupo control (razón de riesgos de 1,13). El equipo de este proyecto concluyó que la mortalidad relacionada con el cáncer de próstata fue muy baja y no difirió significativamente entre los 2 grupos de estudio.
- b) Estudio ERSPC (European Randomized Study of Screening por Prostate Cancer)(5): se incluyó a 162.243 varones de siete países de entre 55 y 69 años de edad, los cuales fueron asignados aleatoriamente a un grupo que ofreció cribado mediante PSA con un promedio de una vez cada 4 años o a un grupo control. Durante un seguimiento de 9 años, la incidencia acumulada de cáncer de próstata fue de 8,2% en el grupo cribado y del 4,8% en el control. La razón de riesgos de mortalidad fue de 0,80 en el grupo de cribado respecto al control. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el cribado basado en el PSA reducía la mortalidad por cáncer de próstata en un 20%, si bien se asoció a un elevado riesgo de diagnóstico excesivo.

A tenor de los resultados de estos 2 ensayos aleatorizados extensos, la mayoría de las principales sociedades urológicas, entre ellas la Asociación Europea, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado. Por otro lado, la detección precoz (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas bien informadas.

6. Diagnóstico:

Los principales instrumentos diagnósticos para obtener indicios de cáncer de próstata son el tacto rectal, las concentraciones séricas de PSA y la ecografía transrectal. El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de adenocarcinoma en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas. El examen histopatológico también permite la gradación y determinación de la extensión del tumor.

7. Estadificación:

La estadificación local (T) se basa en los resultados del tacto rectal, y puede completarse con resonancia magnética. El número y las localizaciones dentro de la glándula de las biopsias positivas, el grado tumoral y los niveles de PSA aportan información adicional.

El estado ganglionar (estadificación N) sólo es importante cuando se prevé un tratamiento potencialmente curativo. Los pacientes con tumor T2 o inferior, un PSA menor de 20ng/ml y un Gleason de 6 o menos tienen una probabilidad menos del 10% de presentar metástasis ganglionares, y pueden ahorrarse la evaluación ganglionar. Dadas las limitaciones importantes de las pruebas de imagen para detectar metástasis menores a 5mm, la linfadenectomía pélvica sigue siendo el único método de estadificación fiable en el cáncer de próstata clínicamente localizado.

La mejor manera de evaluar las metástasis óseas (estadificación M) es la gammagrafía ósea. Quizá no esté indicada en pacientes asintomáticos cuando la concentración sérica de PSA sea inferior a 20ng/ml en presencia de tumores bien o moderadamente diferenciados. Por otro lado, el cáncer de próstata puede metastatizar a otros territorios, como hígado o pulmón, pero la realización de pruebas diagnósticas, tales como la TAC o la resonancia magnética, sólo estarán indicadas si hay una clara sospecha de su afectación.

8. Tratamiento:

Según las Guías terapéuticas de la Asociación Europea de Urología (6), existe una gran diferencia entre la incidencia de cáncer de próstata y la tasa real de muertes por el mismo. Numerosos estudios de autopsias de personas fallecidas por diversas causas muestran que, aunque entre un 60 y un 70% de los varones ancianos presentan cáncer de próstata en el estudio histológico, muchos de estos tumores nunca progresarán. Sólo se diagnostican en vida un 15-20% de estos cánceres, aunque la incidencia de cáncer de próstata localizado y bien diferenciado está aumentando, fundamentalmente por el abusivo cribado que se realiza mediante el PSA. Todos estos datos nos indican que en muchos casos, pacientes con cánceres de próstata en estadios localizados no presentarían progresión de la enfermedad a lo largo de su vida, por lo que el beneficio de un tratamiento definitivo es cuestionable. Por lo tanto, debemos prestar atención a este hecho, y evitar el sobretratamiento de estos pacientes.

A continuación, desglosamos los posibles tratamientos para los diferentes estadios de cáncer de próstata:

- T1a:

- Actitud expectante: hace referencia al tratamiento conservador del cáncer de próstata hasta la aparición de progresión local o sistémica, en cuyo momento se realiza tratamiento paliativo mediante RTU de próstata y otros procedimientos para aliviar la obstrucción de la vía urinaria, así como con hormonoterapia o radioterapia para el tratamiento paliativo de las metástasis. Está recomendada en pacientes con menos de 10 años de expectativa de vida con Gleason menor o igual a 7.
- Vigilancia activa: es la decisión activa de no tratar inmediatamente al paciente y someterle a seguimiento estrecho, así como de tratarle al alcanzar unos umbrales predefinidos que determinan la progresión. En estos casos, las opciones terapéuticas pretenden ser curativas. Está recomendado en pacientes de edad avanzada con una expectativa de vida mayor a 10 años, reestadiando periódicamente con ecografía transrectal y biopsia si es posible.
- Prostatectomía radical: es una opción recomendable en pacientes más jóvenes con largas expectativas de vida, especialmente en los que presentan adenocarcinomas con un Gleason mayor o igual a 7.
- Radioterapia: es una opción recomendable en pacientes más jóvenes con largas expectativas de vida, especialmente en los que presentan adenocarcinomas poco diferenciados.

- T1b a T2c:

- Vigilancia activa: es una opción indicada en pacientes con cT1c-cT2a, PSA menos a 10ng/ml, Gleason menos o igual a 6, 2 ó menos biopsias positivas y/o 50% o menos de cáncer detectado en cada biopsia. Además, es especialmente recomendable en estos pacientes si presentan una expectativa de vida mayor a 10 años o si no aceptan otros tratamientos.
- Actitud expectante: en pacientes con una expectativa de vida menor a 10 años y con un Gleason menor o igual a 7.
- Prostatectomía radical: tratamiento estándar en estos estadios, en pacientes con más de 10 años de expectativa de vida y que aceptan las posibles complicaciones derivadas de la cirugía.
- Radioterapia: en pacientes con más de 10 años de expectativa de vida, que aceptan las posibles complicaciones, y en aquellos con contraindicación para la cirugía.
- Braquiterapia de baja dosis: se puede considerar en casos de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, con volúmenes prostáticos menores o iguales a 50ml, un IPSS menos o igual a 12 y menos del 50% de afectación de los cilindros obtenidos mediante biopsia.

- Tratamiento combinado: para pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, el tratamiento hormonal neoadyuvante y el concomitante a la radioterapia parecen aumentar la supervivencia.
- T3-T4:
 - Actitud expectante: aunque tiene un grado de recomendación C, podría estar indicado en pacientes asintomáticos con un T3, Gleason menos o igual a 7, una expectativa de vida menor a 10 años y que no son aptos para tratamientos locales.
 - Prostatectomía radical: opcional en pacientes con T3a, PSA menor a 20ng/ml, Gleason menor o igual a 8 y una expectativa de vida mayor a 10 años. No obstante, los pacientes deben conocer que esta técnica en este estadio se asocia con un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos, histología desfavorable y ganglios linfáticos positivos. Por ello, el tratamiento hormonal o radioterápico adyuvante puede estar indicado.
 - Radioterapia: T3 con más de 5-10 años de expectativa de vida. Puede recomendarse una combinación con bloqueo hormonal.
 - Hormonoterapia: en pacientes sintomáticos con T3-T4, PSA mayor de 25-50 ng/ml y tiempo de duplicación del PSA menos a 1 año. Debe ofertarse siempre junto a la radioterapia, salvo en pacientes no aptos para la misma.
- N+, M0:
 - Actitud expectante: en pacientes asintomáticos con PSA menos de 20-50 ng/ml y tiempo de duplicación de PSA mayor a un año. Requiere un seguimiento muy estrecho.
 - Prostatectomía radical: opcional en pacientes con una expectativa de vida mayor de 10 años y como parte de un tratamiento multidisciplinar.
 - Radioterapia: opcional en pacientes con una expectativa de vida mayor de 10 años y junto con bloqueo hormonal adyuvante al menos 3 años.
 - Hormonoterapia: es el tratamiento estándar tras una linfadenectomía en la que se detectan más de 2 ganglios positivos. Debe combinarse con tratamiento local.
- M+:
 - Hormonoterapia: gold estándar. Es obligatoria en pacientes sintomáticos. Puede asociarse a radioterapia para un mejor control local de los síntomas derivados del tumor.

Cabe destacar en este apartado que hay otras guías clínicas (7) que organizan el tratamiento del cáncer de próstata localizado según los grados de riesgo de d'Amico:

- Hallazgo incidental (T1a y T1b):
 - Expectativa de vida menor de 10 años: actitud expectante.
 - Expectativa de vida mayor de 10 años: vigilancia activa.
 - Expectativa de vida mayor de 10 años y tumor pobremente diferenciado: prostatectomía radical o radioterapia.

- De bajo riesgo (T1-T2a, Gleason menor a 6 y/o PSA menor a 10ng/ml):
 - Expectativa de vida mayor a 10 años: prostatectomía radical, radioterapia o braquiterapia, o vigilancia activa.
 - Expectativa de vida menor de 10 años: actitud expectante.
 - En casos de muy bajo riesgo (menos de 3 biopsias positivas, PSA menor a 0,15 o menos del 50% de cada biopsia) se puede plantear vigilancia activa.

- De riesgo intermedio (T2b y/o Gleason de 7 y/o PSA de entre 10 y 20ng/ml):
 - Expectativa de vida menor de 10 años: actitud expectante.
 - Expectativa de vida mayor de 10 años: prostatectomía radical (con linfadenectomía si el riesgo de afectación ganglionar según nomogramas es superior al 5%), o radioterapia asociada a hormonoterapia 6 meses.

- De alto riesgo (mayor o igual a T2c y/o Gleason mayor y/o igual a 8 y/o PSA mayor a 20ng/ml):
 - Prostatectomía radical con linfadenectomía (en casos seleccionados), o radioterapia asociada a hormonoterapia 3 años.

No obstante, cabe destacar, que pese a seguir las directrices de estas grandes guías, en la práctica clínica habitual el tratamiento del cáncer de próstata es individualizado, y variable según al consenso que se llegue con los pacientes.

9. Seguimiento y segundas líneas de tratamiento:

Debemos distinguir entre el seguimiento a realizar en pacientes que han recibido tratamiento curativo (prostatectomía radical o radioterapia externa o intersticial) y aquellos que han recibido bloqueo hormonal.

- Seguimiento tras tratamiento curativo:

En pacientes asintomáticos, una buena historia clínica, una determinación de PSA y un tacto rectal suelen ser suficientes para un buen seguimiento. Deberían realizarse a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento, luego cada 6 meses durante tres años, y a partir de ahí una vez al año. Hay que tener en cuenta que, tras un prostatectomía radical, un aumento de PSA por encima de 0,2ng/ml es indicativo de recidiva, mientras que tras radioterapia el valor de PSA indicativo de tal circunstancia es un aumento de 2ng/ml por encima del PSA nadir (menor valor de PSA tras el tratamiento curativo). Por otro lado, en pacientes asintomáticos no están indicadas la gammagrafía ósea ni otras pruebas de imagen en el seguimiento de los mismos.

- Seguimiento tras bloqueo hormonal:

Estos pacientes deben revisarse a los 3 y a los 6 meses tras iniciar el tratamiento. Normalmente, es suficiente con una buena historia clínica, determinación de PSA, tacto rectal y niveles de testosterona. En pacientes sin metástasis hematógenas con buena respuesta al tratamiento, el seguimiento se continúa cada 6 meses, mientras que en aquellos en estadio M1 debería realizarse cada 3 o 6 meses. Las pruebas de imagen no están indicadas en pacientes estables.

Del mismo modo, hay diferencias entre el tratamiento de rescate que se puede ofrecer en pacientes en los que han fracasado los tratamientos curativos o el tratamiento hormonal:

- Tras tratamiento curativo:

En primer lugar, hay que distinguir si la recidiva es local o a distancia. Un tumor que se catalogó como pobremente diferenciado, un temprano aumento del PSA y un corto tiempo de duplicación del PSA son más indicativos del segundo tipo de recidiva.

- Recidiva bioquímica tras prostatectomía radical: se define como unos niveles de PSA mayores o iguales a 0,4ng/ml, valor que se correlaciona con la progresión metastásica (8). En estos casos debería realizarse una gammagrafía ósea y un TAC abdominopélvico en pacientes con un PSA mayor de 10ng/ml, con un tiempo de duplicación menor a 6 meses o con una velocidad de aumento mayor a 0,5ng/ml/mes, o en pacientes con sintomatología ósea. En aquellos pacientes con PSA ascendente y factores pronósticos favorables, tales como un tiempo de duplicación de PSA mayor a un año o un Gleason menor o igual a 7, se puede ofrecer seguimiento y la posibilidad de posterior radioterapia de rescate. Por otro

lado, a aquellos pacientes en los que el PSA se ha encontrado en niveles altos de forma mantenida o aquellos con un aumento sin factores de buen pronóstico se debe ofertar radioterapia de rescate, con una dosis total de al menos 66Gy.

- Recidiva bioquímica tras radioterapia: esta recidiva se define como un aumento de PSA absoluto por encima de 2ng/ml sobre el valor nadir (menor valor de PSA obtenido), tanto para radioterapia externa como para braquiterapia (9). En casos seleccionados de pacientes con cáncer de próstata localizado y recidiva demostrada por biopsia sin metástasis se puede proponer la realización de una prostatectomía radical de rescate.
- Tras bloqueo hormonal: el cáncer de próstata refractario a la castración es normalmente una enfermedad que afecta a pacientes de edad avanzada y deteriora su calidad de vida. Las decisiones respecto al plan a seguir en estos pacientes deben ser tomadas por un equipo multidisciplinar formado por urólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas. Las Guías de la Asociación Europea de Urología determinan diversos tratamientos quimioterápicos (docetaxel, cabazitaxel,...) y hormonales (acetato de abiraterona, enzalutamida,...) de primera y segunda línea para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, cuyo uso tiene ciertas indicaciones para según qué pacientes.

C. TRATAMIENTO MEDIANTE RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:

En la radioterapia de rayos externos (EBRT), la radiación es dirigida a la glándula prostática desde un Acelerador Lineal externo al paciente, a diferencia de la braquiterapia en la que la fuente radiactiva se inserta en el mismo seno del tumor. Ambas modalidades se emplean en el tratamiento de los adenocarcinomas prostáticos. Este tipo de radiación se puede usar para tratar de curar los cánceres en etapas más tempranas.

En la EBRT, cada tratamiento dura sólo unos pocos minutos aunque el tiempo total (colocarlo en el lugar correcto para el tratamiento) es algo mayor. Generalmente los hombres reciben cinco tratamientos a la semana en un centro ambulatorio por un período entre 7 y 9 semanas..

Hoy día, la radiación externa convencional se usa con mucha menos frecuencia que en el pasado. Los métodos más nuevos permiten ser más precisos en el tratamiento de la glándula prostática mientras se reduce la exposición de radiación a los tejidos sanos adyacentes. Algunos de estos métodos son la radioterapia de representación

tridimensional conforme (3D-CRT) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Estos métodos parecen ofrecer mejores probabilidades de aumentar el índice de éxito y reducir los efectos secundarios.

La 3D-CRT combina diagnóstico digital por imágenes y complejos programas informáticos especializados para adaptar el haz de radiación a la forma del tumor. Por otra parte, la IMRT es una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que usa aceleradores lineales de rayos x controlados por computadora para administrar dosis de radiación precisas a un tumor maligno o áreas específicas dentro del tumor. La IMRT permite que la dosis de radiación se conforme con mayor precisión a la forma tridimensional (3-D) del tumor mediante la modulación (o el control) de la intensidad del haz de radiación en varios volúmenes pequeños. La IMRT también hace posible enfocar dosis más altas en regiones dentro del tumor, al tiempo que se minimiza la exposición a la radiación en las estructuras fundamentales circundantes normales. El tratamiento se planifica cuidadosamente con la ayuda de imágenes tridimensionales de tomografía computada (TC) o imágenes de resonancia magnética (RMN) del paciente, junto con cálculos computarizados de dosis para determinar el patrón de intensidad de dosis que mejor se adapte a la forma del tumor. En general, las combinaciones de múltiples campos de intensidad modulada provenientes de distintas direcciones de haz producen una dosis de irradiación individualizada que aumenta al máximo la dosis al tumor, a la vez que minimiza la dosis para los tejidos normales adyacentes.

La radioterapia puede originar algunos efectos secundarios comunes a corto plazo, tales como problemas genitourinarios que se explicarán con más precisión en el próximo apartado, y problemas intestinales como diarrea, incontinencia rectal, rectorragia,... También se ha descrito la producción de linfedema por acumulación de líquido en las piernas o en los genitales si los ganglios linfáticos reciben radiación.

Las ventajas de la radioterapia sobre la cirugía son que evita los riesgos propios de la intervención quirúrgica (sangrado, embolia pulmonar,...) y supone menor riesgo de incontinencia urinaria y disfunción eréctil a corto plazo. Sin embargo, las desventajas de la radioterapia son la duración del tratamiento, unas 8 semanas, y la morbilidad rectal y vesical.

Centrándonos en nuestro entorno, el Servicio de Oncología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves son sometidos actualmente a una nueva pauta de hipofraccionamiento con baja tasa de dosis. Así, los pacientes con cáncer de próstata localizado candidatos a radioterapia en nuestro hospital reciben radioterapia externa de representación tridimensional siguiendo en siguiente protocolo:

- Adquisiciones de imágenes: el TAC de simulación se realizará con el recto vacío de heces y gases, sin contrastar, con vejiga llena y contrastada tras sondaje. Se realizan cortes de TAC cada 0'5 cm-0'3 cm desde crestas iliacas hasta el final del periné, tatuándose el centro del TAC.

- Hipofraccionamiento: volúmenes y dosis:
 - Grupo I: riesgo de afectación de vesículas seminales menor al 10%. Reciben un total de 73'6 Gy (32 fracciones de 2'3 Gy).
 - Grupo II: riesgo de afectación de vesículas seminales de entre el 10 y el 25%. Reciben una dosis total de 75'9 Gy (33 fracciones de 2'3 Gy).
 - Grupo III: riesgo de afectación de vesículas seminales mayor al 25%. Reciben un total de 75'9 Gy, con distintas modalidades de fraccionamiento.
 - Grupo IV: riesgo de afectación ganglionar superior al 15%. Reciben un total de dosis de 50 Gy, con un fraccionamiento estándar de 2 Gy/fracción.

- Delimitación de los volúmenes blancos y órganos de riesgo:
 - Próstata: las imágenes del TAC permiten delinear fácilmente la zona proximal y media de la próstata y las vesículas seminales. La interfase vejiga-próstata y recto-próstata se delimitan con más dificultad (los límites de la próstata tienden a sobreestimarse). El ápex (límite inferior de la próstata) es difícil de distinguir del diafragma urogenital (tiende a situarse 3-6 mm más inferior cuando se delimita por TAC usando referencias óseas, que cuando se delimita con RMN, lo que se traduce en un incremento de la dosis recibida por el recto, uretra y bulbo). Por tanto su localización precisa se obtiene mediante RMN y uretrografía retrograda, aunque resulta aceptable su localización a partir de la identificación del bulbo por TAC.
 - Ganglios linfáticos: el drenaje linfático de la próstata consiste: 1) Lateral a través de los hipogástricos a los iliacos internos (Primaria). 2) Inferiormente a través de los pudendos a los obturadores (Secundaria). 3) Cranealmente a los iliacos externos hasta por debajo de la bifurcación iliaca (Terciaria). 4) Posteriormente a los ganglios presacros (Cuaternaria).
 - Vesículas seminales: el tamaño de las vesículas seminales medio en longitud es de 4 cm (1.6-8 cm). Las vesículas seminales se incluirán en su totalidad solo en los casos de sospecha clínica o radiológica de infiltración. En el Grupo III (riesgo de afectación > al 25%) se incluyen los 2/3 proximales (2-2'5 cm). En el Grupo II (riesgo de afectación 10%-25%) se incluye sólo el 1/3 proximal (1-1'5 cm).

- Recto: se contornea desde la flexura recto-sigmoidea hasta el primer corte de TAC por encima del borde anal (habitualmente 10 cm +/-1'5 cm.). Se delimita toda la circunferencia rectal, con el recto vacío. A efectos de disminuir la variabilidad en su delimitación, el límite caudal se sitúa en el primer corte de TAC que aparecen las ramas isquiopubianas y el límite craneal a 11 cm. De manera secundaria se delimita la pared posterior del recto.
 - Vejiga: se delimita en toda su circunferencia, con la vejiga llena. La mayor dificultad en su contorneo se encuentra en la transición entre vejiga y base de la próstata.
- Duración del tratamiento y revisiones: el tratamiento se administrará a diario, se asignará una hora y su duración media diaria será de 10-15 minutos, durante un periodo de 7-8 semanas. Para que las condiciones en las que se recibe el tratamiento sean las óptimas, los pacientes deberán seguir los siguientes consejos: durante los primeros diez días de tratamiento, al levantarse se pondrá un microenema, siendo recomendable que defeque antes de acudir a tratamiento. La radioterapia se administrará con la vejiga llena. Durante el periodo de tiempo que el paciente se encuentra recibiendo radioterapia, acudirá una vez a la semana a la consulta de seguimiento.

D. CISTITIS RÁDICA Y OTRAS COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA SOBRE EL APARATO URINARIO:

Según la revisión realizada por De la Taille (10), la radioterapia, y las radiaciones en general, actúan de forma directa e indirecta sobre las células y tejidos. Los efectos directos consisten en la ionización de las moléculas de ADN, implicando mutaciones y alteraciones de la información contenida en las mismas. La citotoxicidad indirecta está ligada a la producción de radicales libres, los cuales interrumpen la replicación y la transcripción del ADN y la síntesis de proteínas. Dichos efectos son proporcionales a la dosis recibida, y también guarda relación con los mecanismos de reparación de las propias células.

La toxicidad ocasionada puede ser clasificada en:

- Precoz: provoca una inflamación no específica de tejidos con una proliferación rápida y una modificación de la estructura de las mucosas. Puede sobrevenir una

ulceración, exudado e infección. Estos síntomas están en relación con la dosis aplicada y al intervalo entre cada aplicación, y pueden persistir tras la radioterapia.

- Tardía: ligada a lesiones vasculares, caracterizadas por una proliferación del endotelio y una endarteritis obliterante que lleva a la isquemia. Esta isquemia entraña una fibrosis de la submucosa responsable de ulceraciones profundas, necrosis, perforación y fístulas. Las lesiones ulcerosas pueden extenderse hacia las capas musculares de diversos órganos y llevar a una disminución del calibre del órgano afectado.

Como factores de riesgo para desarrollar toxicidad genitourinaria tras irradiación del territorio pélvico encontramos: quimioterapia concomitante, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, antecedentes de peritonitis, abscesos o cirugías pelvianas,...

Entre las principales complicaciones urológicas que pueden aparecer resaltan las siguientes:

a. Estenosis ureterales:

Están relacionadas a una ureteritis crónica con fibrosis ureteral y periureteral. Su incidencia oscila entre 0,5 y 3 casos por cada 100 pacientes radiados según diversas series. No obstante, su aparición puede ser tardía. La mayor parte cursan de forma asintomática, aunque pueden producir cuadros de uropatía obstructiva y/o infecciones del tracto urinario superior. Hay que prestar atención al diagnóstico diferencial con recidivas del tumor primario que pudieran estar obstruyendo los uréteres.

b. Fístulas ureterales:

Son raras, y pueden comunicar con vagina, recto, vasos ilíacos,... Los factores de riesgo incluyen antecedentes de cirugía pelviana o de enfermedades crónicas inflamatorias que afecten la pelvis. Su clínica es variada, dependiendo de la localización de la fístula.

c. Fístulas vesicales:

La incidencia es inferior al 2% de los pacientes radiados. La fístula nace de una úlcera que progresa por la isquemia de la pared para abrirse en vagina, intestino o recto. La fístula más frecuente es la vésico-vaginal. Los cánceres ginecológicos son considerados como de alto riesgo de fístula cuando la irradiación involucra a la vejiga y la vagina. Como clínica resalta la incontinencia urinaria y las ITUs de repetición.

d. Cistitis rádica:

Desarrollaremos más extensamente este apartado, ya que esta patología es el objeto fundamental de nuestro estudio. La vejiga puede ser irradiada como órgano de choque en un cáncer de vejiga o por proximidad a otro órgano a irradiar. Los efectos secundarios de la radioterapia sobre la vejiga son directamente proporcionales a la dosis recibida. Sus mayores efectos se producen a 60Gy, y cuando la vejiga es el órgano a irradiar. La quimioterapia concomitante y el fraccionamiento de las dosis también guardan relación.

Los efectos son iguales a otros órganos. En un primer tiempo (a los 3-6 meses de la irradiación) se produce un proceso inflamatorio marcado por un edema, eritema y daño vascular submucoso. Las petequias y las placas eritematosas se asocian a la producción de úlceras. Descamación urotelial, atipias celulares e infiltrados eosinofílicos han sido descritos anatomopatológicamente. Durante esta fase, del 50 al 80% de los pacientes presentaran una radioepitelitis pasajera, que cursa con polaquiuria, cistalgia, ardor, imperiosidad y urgencia miccional, disuria y/o hematuria.

En la fase crónica (a partir de los 6 meses), ocurre una degeneración de las fibras lisas del detrusor y una fibrosis. Un importante depósito de colágeno se forma a través de las capas musculares y se desarrolla una endarteritis obliterante asociada a una isquemia de la pared vesical. Las consecuencias son una pérdida de la capacidad vesical funcional. La incidencia de estos efectos es de entre un 5 y un 20% de los pacientes radiados.

Por lo tanto, la cistitis rádica se trata de una complicación iatrogena observada esencialmente en pacientes irradiados por un cáncer de cuello o cuerpo uterino, de recto o canal anal, de vejiga, o en los hombres por un cáncer de próstata. En el caso concreto de las cistitis originadas tras la irradiación de un tumor prostático, la incidencia es de un 20-23% de los pacientes irradiados (11).

Para evaluar la toxicidad vesical se emplea la escala RTOG, publicada en 1983 (12). Dicha escala presenta valores comprendidos entre 0 (no toxicidad) y 5 (muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad). Esta escala clasifica también la toxicidad provocada en otros órganos abdominopelvicos, tal y como se recoge en la siguiente tabla:

TABLA III

Escala de toxicidad aguda RTOG/EORTC: abdomen y pelvis

Organo	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hígado	Nausea, dispepsia, función hepática ligeramente anómala	Síntomas moderados, algunas alteraciones de la función hepática con albúmina normal	Insuficiencia hepática severa, alteraciones importantes de la analítica hepática, descenso de la albúmina, edemas o ascitis	Necrosis hepática, coma o encefalopatía hepática
Intestino	Diarrea moderada con 5 o menos deposiciones/día, secreción o sangrado rectal leve	Diarrea con más de 5 deposiciones/día, dolor cólico, secreción mucosa rectal importante o sangrado intermitente	Obstrucción o sangrado que precisan cirugía	Necrosis, perforación, fistula
Riñón	Albuminuria transitoria, no HTA, alteración de la función renal moderada, urea 25-35 mg/100ml, Cr 1,5-2 mg/100ml, CCR > 75%	Albuminuria moderada persistente, HTA moderada, no anemia, urea 36-60 mg/100 ml, CCR 50-74%	Albuminuria severa, HTA severa, anemia persistente (<10 g de Hb), urea > 60 mg/100ml, Cr > 4 mg/100ml, CCR < 50%	HTA maligna, coma urémico, urea > 100 mg/100ml
Vejiga	Atrfia epitelial leve, escasas telangiectasias, hematuria microscópica	Aumento de frecuencia urinaria, telangiectasias generalizadas, hematuria macroscópica intermitente	Aumento importante de la frecuencia urinaria y disuria severa, telangiectasias generalizadas con petequias, hematuria frecuente, reducción de la capacidad vesical (<150 cc)	Necrosis, capacidad vesical < 100 cc, cistitis hemorrágica severa.

En cuanto a su clínica, resaltan la polaquiuria, la urgencia miccional, la disuria y la hematuria, e incluso incontinencia urinaria. Para su diagnóstico, una adecuada historia clínica generalmente es suficiente. No obstante, debe completarse con un estudio urodinámico y/o una cistoscopia. Endoscópicamente, la mucosa presenta telangiectasias y ulceraciones, o incrustaciones calcáreas de aspecto pseudotumoral. No debemos olvidar que ante toda hematuria se debe hacer sospechar una recidiva local vesical o un tumor vesical de novo si el tumor primario era de otra localización, que habrá que descartar mediante las pruebas complementarias pertinentes.

E. TRATAMIENTOS DE LA CISTITIS RÁDICA:

No existe hasta la fecha un tratamiento definitivo para los síntomas derivados de la cistitis rádica. Según Martínez-Rodríguez R (13), existen diversas opciones con mayor o menor éxito, entre las que resaltamos:

I. Tratamientos endovesicales:

- cido hialurónico: administrado intravesicalmente repone temporalmente la capa deteriorada de glicosaminoglicanos de la superficie luminal de la pared vesical, estimula la reposición de tejido conjuntivo y posteriormente facilita la anidación y recomposición de las células epiteliales. Su uso está ampliamente aceptado en el tratamiento de la cistitis intersticial y ha sido propuesto como

tratamiento preventivo en las infecciones urinarias de repetición y en el tratamiento de la cistopatía rádica.

En la actualidad, se est n llevando a cabo diversos estudios para verificar la eficacia y la seguridad del uso de glicosaminoglicanos en el tratamiento de la cistitis rádica. Bonfili y cols (14) trataron a 8 pacientes con dicha enfermedad con instilaciones de ácido hialurónico, siendo evaluada la respuesta mediante la escala LENT-SOMA antes, al final del tratamiento y a los 4 meses. Sus resultados mostraron que la puntuación de dicha escala disminuyó de 1,16 + 0,26 antes del tratamiento a 0,34 + 0,035 4 meses después del mismo ($p < 0,001$). Además, no aparecieron efectos adversos al tratamiento.

Este tratamiento est  siendo ampliamente estudiado en la actualidad, y está comenzando a implantarse como una opción adecuada para la sintomatología derivada de la cistitis rádica. Los siguientes tratamientos que se detallan a continuación están más encaminados a tratar la posible hematuria que puede derivarse de esta patología.

- Irrigación con sales de aluminio: el aluminio (bien como sulfato am nico de aluminio, hidróxido de aluminio o bien como sulfato de aluminio potásico) actúa mediante la acción astringente del precipitado proteico sobre la superficie celular y en los espacios intersticiales. Su acción se traduce en la disminución de la permeabilidad capilar, contracción del espacio intercelular, vasoconstricción, endurecimiento del endotelio capilar y disminución del edema, inflamación y exudado. Es una técnica segura, efectiva y generalmente bien tolerada. Se han descrito efectos secundarios como dolor suprapúbico y espasmos durante las instilaciones así como complicaciones derivadas de la toxicidad del aluminio y reacciones alérgicas a las sales del aluminio.
- Formolizaci n intravesical: fue descrita por Brown en 1969 como método de control de la hematuria secundaria al carcinoma vesical avanzado. A pesar de describirse tasas de éxito superiores al 80%, sus potenciales efectos secundarios y complicaciones han limitado su uso. La toxicidad es tanto local como sistémica por absorpci n y metabolización a ácido fórmico y formato. Incluye: disminución de la contractilidad vesical, incontinencia, obstrucción ureterovesical, estenosis ureterales, necrosis tubular aguda, fístulas vesicoileales y vesicovaginales, disrupción vesical y miocardiopatías tóxicas entre otras. Por tanto, puede ser una opción en hematurias anemizantes, pero teniendo en cuenta que su toxicidad puede exacerbar otros síntomas propios de la cistitis rádica.

II. Tratamientos sistémicos:

- Estrógenos conjugados: el mecanismo de acción por el cual los estrógenos conjugados actúan en la cistitis hemorrágica no est  bien definido. Se acepta el efecto modulador sobre la respuesta inmune celular y las citoquinas, así como la

estimulación de la actividad de células endoteliales. Su uso en el tratamiento de las cistitis hemorrágicas está representado en la literatura tanto por éxitos como por fracasos. Su relativo bajo coste, escasos efectos secundarios, facilidad de administración y el hecho de no comprometer opciones de tratamiento posterior obligan a considerarlo dentro de los tratamientos de primera línea. La administración de estrógenos se ha asociado a hipercoagulabilidad y toxicidad hepática, por lo que determinaciones de enzimas hepáticas y bilirrubina sérica son necesarias previo al inicio del tratamiento.

- Pentosan polisulfato sódico: aunque su mecanismo de acción exacto no es conocido, actúa reparando la capa de glicosaminoglicanos del urotelio y posee efecto antiinflamatorio. Existen pocos estudios publicados sobre su uso, con series limitadas de pacientes pero con seguimiento a largo plazo que defienden la eficacia del tratamiento. La escasez de efectos secundarios, la ausencia de interacciones con otros tratamientos y la relativa rapidez de los resultados (1-8 semanas) obligan a considerarlo como tratamiento de primera línea.
- Ácido aminocaproico: es obligatorio descartar la presencia de discrasias sanguíneas previamente a la administración independientemente de la vía. Las series cortas y la falta de continuidad en su uso obligan a considerarlo con cierta cautela.
- Factor VII recombinante: actúa promoviendo la formación de un coágulo de fibrina donde hay lesión vascular, forma un complejo con el factor tisular expuesto y actúa sobre las plaquetas activadas. Su uso está aprobado en hemorragias incoercibles de pacientes con inhibidores frente a los factores VIII y IX, en la deficiencia de factor VII y en la tromboastenia de Glanzmann. Se ha descrito su eficacia en trombocitopenias y trombocitopatías, hemorragias asociadas a anticoagulación oral, traumatismos graves y hepatopatías; así como en hemorragias graves de pacientes adultos sin coagulopatía congénita ni desarrollo de inhibidores. Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre la variedad de usos, siendo la mayoría de las publicaciones notas clínicas con escaso tamaño muestral. Su uso con éxito en cistitis hemorrágica tras radioterapia ha sido publicado en el ámbito ginecológico cuando todas las demás medidas habían fracasado. La solicitud de factor VIIa recombinante para el tratamiento de cistitis rádica está enmarcada dentro de “medicación de uso compasivo”.

III. Medidas físicas:

- Cámara hiperbárica: la administración de oxígeno a altas presiones estimula la angiogénesis en el tejido dañado por la irradiación. El inicio del tratamiento dentro de los 3 meses posteriores a la aparición de la hematuria significa una mayor tasa de éxito del tratamiento disminuyendo el número de sesiones

requeridas. Los tratamientos previos endovesicales no modifican la tasa de éxito de la cámara hiperbárica. El tratamiento resulta bien tolerado, habiéndose descrito como complicaciones barotraumas auditivos y visuales en algún paciente asilado.

- Embolización arterial: la embolización terapéutica para controlar la hematuria de origen vesical ya fue descrita en 1974 por Hald et al ocluyendo la arteria iliaca interna. La interrupción del aporte sanguíneo consigue tasas de éxito en torno al 90% según la literatura. El nivel de oclusión se ha ido perfeccionando desde la embolización inicial de la iliaca interna, la rama anterior de la iliaca interna, las arterias vesicales superiores e inferiores y alcanzando finalmente pequeños vasos que irrigan regiones específicas (superselectiva). Esta superselección ha permitido disminuir las complicaciones.
- Distensión con balón de Helmstein: las series publicadas sobre esta terapia son en su mayoría anteriores a 1980. En conjunto la describen como una técnica útil, simple, de pocos efectos secundarios pero con un efecto temporal. La complicación descrita más frecuentemente es la ruptura vesical, detectable por una variación súbita de la presión intravesical durante el procedimiento, manejada en la práctica totalidad de los casos de forma conservadora con cateterización uretral.
- Cistectomía: sólo ante el fracaso de las técnicas antes descritas.

F. TRATAMIENTO CON ANTIMUSCARÍNICOS DE LOS SÍNTOMAS DE LA URGENCIA Y LA INCONTINENCIA URINARIA:

Como hemos visto en el apartado anterior, existen diversos tratamientos para la cistitis rádica. Las instilaciones vesicales de ácido hialurónico aportan resultados esperanzadores para la toxicidad urinaria a largo plazo, y el resto de tratamientos, con mayor o menor efectividad, se emplean sobre todo para la hematuria postradiación. No obstante, no hay estudios publicados sobre cuál puede ser la mejor opción para tratar los síntomas irritativos vesicales tras la radioterapia, en especial los que se originan a corto plazo. De manera habitual se emplean para alivio sintomático los antimuscarínicos, ampliamente utilizados para el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia, aunque no hay publicados estudios que lo abalen.

La incontinencia de los adultos que se debe a una inestabilidad del detrusor se trata combinando la farmacoterapia con métodos conservadores para combatir la incontinencia por urgencia, como los ejercicios del suelo pélvico y el adiestramiento vesical. Las contracciones involuntarias del detrusor producen urgencia e incontinencia

por urgencia, casi siempre acompañada de polaquiuria y nicturia. Los antimuscarínicos reducen estas contracciones y aumentan la capacidad vesical. Entre estos fármacos, resaltan la tolterodina, la solifenacina, la fesoterodina,...

Los antimuscarínicos se administrarán con precaución en los ancianos (especialmente en los debilitados), en los sujetos con neuropatía vegetativa y en los que corren el riesgo de padecer glaucoma de ángulo estrecho. Asimismo, deben aplicarse con prudencia en la hernia de hiato con esofagitis por reflujo o en caso de insuficiencia hepática o insuficiencia renal. También pueden empeorar el hipertiroidismo, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, la hipertrofia prostática, las arritmias y la taquicardia.

Están contraindicados en pacientes con miastenia grave, obstrucción importante a la salida de la vejiga o retención urinaria, colitis ulcerosa grave, megacolon tóxico, y obstrucción gastrointestinal o atonía intestinal.

Los efectos adversos de los antimuscarínicos consisten en sequedad de boca, alteraciones gastrointestinales (como estreñimiento), visión borrosa, sequedad ocular, somnolencia, dificultad miccional (más raramente, retención urinaria), palpitaciones y reacciones cutáneas (entre otras, sequedad de piel, erupción y fotosensibilidad); asimismo, cefalea, diarrea, angioedema, arritmias y taquicardia. Puede ocurrir una estimulación del sistema nervioso central con agitación, desorientación, alucinaciones y convulsiones; los niños presentan más riesgo de sufrir estos efectos. Los antimuscarínicos pueden reducir la sudoración, con lo que producen sensación de calor y desvanecimiento en entornos cálidos o en pacientes con fiebre. Muy raramente pueden precipitar el glaucoma de ángulo estrecho.

G. NUESTRO ESTUDIO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS MICCIONALES EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA POR CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.

1) Introducción y justificación:

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado, no se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare la eficacia de la prostatectomía radical con la radioterapia externa o braquiterapia. Sin embargo, el consenso de los National Institutes of Health (NIH) (15) establecido en 1988 sigue estando vigente: la radioterapia externa obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía.

La radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) es el método de referencia y, al comienzo del tercer milenio, la radioterapia modulada por la intensidad (RTMI), una forma optimizada de RTC-3D, está ganando terreno gradualmente en centros especializados.

Además de la radioterapia, ha habido un interés continuo y creciente en la braquiterapia transperineal en dosis bajas o altas. En el cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, varios ensayos en fase III aleatorizados realizados por sociedades científicas de radioterapia, como el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) (16), han establecido las indicaciones de la combinación de radioterapia y tratamiento de deprivación androgénica.

Los efectos secundarios tardíos de la RT con las técnicas modernas son menos frecuentes que hace años. Pueden aparecer a nivel urinario, digestivo o sexual. Hay que informar a los pacientes acerca de la toxicidad genitourinaria o intestinal tardía que puede surgir y del efecto de la radiación sobre la función eréctil.

2) Toxicidad postradioterapia:

La toxicidad tardía con una dosis de 70 Gy se analizó en el ensayo aleatorizado y prospectivo de la EORTC 22863 (17) (1987-1995), en el que el 90 % de los pacientes estaban diagnosticados de un estadio T3-4. Un total de 377 pacientes (91 %) de los 415 incluidos fueron evaluables en cuanto a toxicidad a largo plazo, graduada con arreglo a una escala modificada del RTOG. Ochenta y seis (22,8 %) presentaron complicaciones urinarias o intestinales o edema de los miembros inferiores de grado ≤ 2 , de los cuales 72 tuvieron toxicidad de grado 2 (moderada), 10 experimentaron toxicidad de grado 3 (grave) y 4 fallecieron de toxicidad de grado 4 (mortal).

Aunque se produjeron 4 (1 %) muertes tardías relacionadas con el tratamiento, la toxicidad a largo plazo fue limitada, de modo que se notificaron menos de un 5 % de complicaciones tardías de grado 3 ó 4.

Estos datos pueden emplearse como información basal para comparar con técnicas de irradiación de uso actual, como RTC-3D o RTMI.

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (18) también ha publicado datos correspondientes sobre toxicidad tardía a partir de su experiencia en 1.571 pacientes con enfermedad T1-T3 tratados con RTC-3D o RTMI en dosis de entre 66 y 81 Gy, con una mediana de seguimiento de 10 años. Tanto la toxicidad digestiva como la genitourinaria parecieron predecir la toxicidad tardía correspondiente.

Las tasas globales de toxicidad digestiva de grado 2 o superior según los NCIC-CTC fueron del 5 % con RTMI y del 13 % con RTC-3D. La incidencia de toxicidad genitourinaria tardía de grado 2 ó superior fue del 20 % en los pacientes tratados con 81 Gy, en comparación con el 12 - 16% en los tratados con dosis inferiores. La incidencia global de toxicidad digestiva de grado 3 fue del 1 %, mientras que la de toxicidad genitourinaria de grado 3 fue del 3 %.

Estos datos indican que la RTMI confiere una protección satisfactoria frente a la toxicidad digestiva tardía, si bien, lo que resulta más interesante, con el aumento de la dosis de radioterapia que se están realizando con el fin de obtener mayores tasas de curación con la misma en estadios T2 y T3 del cáncer de próstata, la toxicidad genitourinaria, y más concretamente la cistitis rádica, puede convertirse en la morbilidad predominante en nuestros pacientes.

Por ello, creemos es pertinente y justificado, realizar la prevención y tratamiento de esta toxicidad tardía post-radioterapia, a nivel del aparato urinario inferior con el uso de nuevas moléculas con mecanismo de acción antimuscarínico, altamente selectivas a nivel vesical, como el fármaco propuesto en este protocolo: la fesoterodina (19).

3) Objetivos del estudio:

- Comprobar si la fesoterodina permite prevenir o tratar la toxicidad genitourinaria, precoz o tardía, provocada por la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata de alto e intermedio riesgo d'Amico.
- Evaluar si el tratamiento con fesoterodina mejora la calidad de vida de los pacientes tratados con RT al disminuir la morbilidad genitourinaria.

4) Estudio estadístico:

Se realizara cuando se alcance una muestra de 50 pacientes, comparando los resultados con los datos publicados en la literatura (Guías clínicas europeas). Se trata de un estudio prospectivo observacional, de práctica clínica habitual, no comparativo, y se utilizará el paquete estadístico SPSS v.20.

5) Pacientes:

a. Criterios de inclusión:

- Varones mayores 18 años y que hayan firmado el consentimiento informado elaborado específicamente para este estudio.
- Diagnosticados de cáncer de próstata con confirmación histológica, y que pertenezcan al grupo de alto riesgo de d'Amico (cT2c, PSA>20 y/o Gleason >7) o de riesgo intermedio (cT2b, PSA entre 10 y 20 y/o Gleason 7).

Serán tributarios de prevención y/o tratamiento con fesoterodina aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado que:

- Vayan a iniciar tratamiento con radioterapia.

- Estén siendo sometidos a tratamiento con radioterapia, y que presenten durante la misma toxicidad genitourinaria.
- Pacientes que al terminar dicho tratamiento, o teniendo historia de haber sido tratados con radioterapia presenten hematuria o signos de toxicidad genitourinaria baja, como polaquiuria, nicturia, tenesmo, disuria, dolor o dificultad miccional.

b. Criterios de exclusión:

- Flujometría con flujo máximo <10ml/s.
- Residuo postmiccional mayor a 150cc.
- IPSS <8 en los pacientes en los que se administre fesoterodina como tratamiento (no siendo necesario en los pacientes que se administre como prevención).

6) Evaluación de los síntomas y la calidad de vida:

- Para evaluar síntomas miccionales, se realizará el test IPSS, una escala empleada en urología para evaluar la sintomatología del tracto urinario inferior.
- Para evaluar la calidad de vida se utilizará el test CAVIPRESS de la Asociación Española de Urología para pacientes con cáncer de próstata.
- Se les administraran ambos tests a todos los pacientes tratados con fesoterodina al inicio del tratamiento, a los 3 meses y al año.
- Flujometría basal y tras el tratamiento.

7) Pautas:

a. Preventiva:

- Se iniciará tratamiento con fesoterodina a dosis de 4 mg/día durante 1 año. En caso de toxicidad grave, se suspenderá el fármaco.
- La continuación del tratamiento se realizara a juicio del médico y beneficio obtenido.

b. Terapéutica:

- Se iniciara tratamiento con fesoterodina a dosis de 4 mg/día durante 1 mes y si la tolerancia es buena (toxicidad nula o leve) se aumentará la dosis a 8 mg/día durante 1

año. En caso de toxicidad moderada, se mantendrá la dosis de 4 mg/día, suspendiéndose el fármaco si toxicidad grave.

- La continuación del tratamiento se realizará a juicio del médico y beneficio obtenido.

8) Información y consentimiento informado:

El paciente recibirá toda la información relacionada con su proceso tumoral, así como del tratamiento propuesto para combatir la toxicidad vesical y genitourinaria. Se le informará que los datos obtenidos de su tratamiento y evolución, serán tratados confidencial y anónimamente.

9) Resultados:

No se han recogido pacientes hasta la fecha. De acuerdo con el Servicio de Urología y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, este estudio pretende iniciarse a partir del mes de Septiembre de 2014. En análisis de resultados y la publicación de los mismos se realizará cuando se dispongan de los datos de 50 pacientes.

10) Conclusiones y discusión:

Con este estudio prospectivo, pretendemos demostrar mediante datos correctamente recogidos y analizados la eficacia de la fesoterodina como tratamiento y prevención de la toxicidad genitorurinaria en los pacientes con cáncer de próstata localizado de mediano y alto riesgo de d'Amico. El uso de antimuscarínicos es algo común en la práctica clínica habitual en pacientes con cistitis rádica, pero este estudio nace de la necesidad de demostrar que su uso es realmente efectivo y seguro.

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en varones, y la segunda causa de muerte en los mismos por cáncer, por detrás del de pulmón. Nuestro medio no es ninguna excepción, presentando una incidencia en Andalucía de 70,38 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. De este modo, tanto esta enfermedad como las complicaciones derivadas de sus posibles tratamientos suponen un gran gasto sanitario para nuestra sociedad. De ahí la importancia del estudio de esta patología.

El tratamiento del cáncer de próstata localizado es muy variable, y en muchas ocasiones la decisión de tomar una u otra decisión terapéutica deriva de un consenso realizado entre médicos y pacientes. En dicha toma de decisiones juegan un papel fundamental las posibles complicaciones derivadas de cada opción terapéutica. De todas ellas, cabe destacar la cistitis rádica que puede originarse tras un tratamiento con

radioterapia. Recientes estudios han demostrado la eficacia de las instilaciones con ácido hialurónico en el tratamiento de dicha complicación, aunque habitualmente se realiza de forma tardía, y mientras tanto los pacientes sufren de un síndrome irritativo miccional que deteriora en gran medida su calidad de vida. Es por ello que se ha impuesto la necesidad de demostrar si el tratamiento con antimuscarínicos puede servir de alivio sintomático a estos pacientes, y puede controlar de forma adecuada la citada sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA:

Por orden de referenciación en el texto:

- (1) Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1017-1024.
- (2) Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361:859-864.
- (3) Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013;37:12-9.
- (4) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
- (5) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
- (6) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Part1: screening, diagnosis and treatment os clinically locasied disease. *European Urology.* 2001; 59:61-71.
- (7) Broseta E, Budía A, Burgués JP, Luján S, Jiménez Cruz JF. *Urología práctica.* Valencia: ENE EDICIONES; 2011.
- (8) Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3973-8.

- (9) Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-74.
- (10) De la Taille A. Complicaciones urológicas de la radioterapia. *Ann Urol.* 2003;37:345.
- (11) Fuentes-Raspall R, Inoriza JM, Rosello-Serrano A, Auñón-Sanz C, García-Martín P, Oliu-Isern G. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: predictive factors and treatment results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013;18(5):298-303.
- (12) Samper Ots PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología,* 2005; 28 (2):71-77.
- (13) Martínez-Rodríguez R, Areal Calama J, Buisan Rueda O, González Satue C, Sánchez Macías J, Arzo Fabregas M et al. Guía práctica para el manejo y tratamiento ante la cistitis rádica. *Actas Urol Esp.* 2010; 34(7): 603-609.
- (14) Bonfili P, Franzese P, Marampon F, La Verghetta ME, Parente S, Cerasani M et al. Intravesical instillations with polydeoxyribonucleotides reduce symptoms of radiation-induced cystitis in patients treated with radiotherapy for pelvic cancer: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2014;22(5):1155-9.
- (15) Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988;(7):75-84.
- (16) Bolla M, Vey C, Long JA. High-risk prostate cancer: combination of high-dose, high-precision radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Curr Opin Urol.* 2013; 23(4):349-54.
- (17) Ataman F, Zurlo A, Atignan X, Van Tienhoven G, Blank LE, Dubois JB et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer.* 2004; 40(11):1674-81.
- (18) Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional

conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(4):1124-9.

- (19) Yoshida A, Fuchihata Y, Kuraoka S, Osano A, Otsuka A, Ozono S et al. Fesoterodine, its active metabolite, and tolterodine bind selectively to muscarinic receptors in human bladder mucosa and detrusor muscle. *Urology.* 2013 Apr;81(4):920.