LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS LA RADIOTERAPIA EXTERNA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: Consenso del grupo Español del Nordeste

Casas F, Arellano A, Casals J, Ferrer C, Ferrer F, Fuentes R, García V, Henríquez I, López Torrecilla J, Maldonado X, Solé JM, Pérez-Ochoa A, Villà S.

Hospital Clínic i Universitari (Barcelona), Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), Clínica Quirón (Barcelona), Hospital Provincial (Castelló), Hospital de l'Esperança (Barcelona), Hospital Josep Trueta (Girona), Hospital Sant Joan (Reus)
Hospital General Universitari (Valencia), Hospital de la Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital General de Catalunya (Barcelona), Clínica Teknon (Barcelona), Institut Català d'Oncologia-Bellvitge (Hospitalet de Llobregat).

OBJETIVOS: El objetivo de esta reunión fue consensuar, el manejo de la recidiva bioquímica (RB) tras la radioterapia externa (RDT).

MATERIAL Y METODOS: Se evaluaron los siguientes aspectos: 1) ¿Cuándo se puede hablar de recidiva bioquímica? 2) ¿Existe una cifra equivalente o definitoria de recidiva bioquímica? 3) ¿Se ha de tratar esta recidiva?.4) ¿Cuándo? 5) ¿Cómo?
Se efectuó una búsqueda bibliográfica sobre el tema que se expuso en la reunión y posteriormente los asistentes explicaron y consensuaron cuáles son sus pautas de actuación en los distintos apartados de la RB enumerados anteriormente.

RESULTADOS: El 100% (13/13) de los especialistas siguen los criterios ASTRO para la RB, aunque señalan limitaciones de aplicación en pacientes tratados también con hormonas. El 100% está de acuerdo que no existe una cifra definitoria, aunque ante sucesivos ascensos un PSA $\geq$1,5 ng/ml se consideraría sugestivo de ella. El 84,6% (11/13) son partidarios de tratar esta recidiva, según datos pronósticos (tiempo de duplicación del PSA, grupo de riesgo preRDT), mientras que un 15,4% (2/13) serían inicialmente partidarios del seguimiento. El 100% de los especialistas consideran que la cifra de 1,5 ng/ml sería la recomendable para valorara iniciar tratamiento. En relación al tipo de tratamiento el 100% de los especialistas realizaban históricamente bloqueo hormonal completo continuado, mientras que actualmente el 69,2 % (9/13) son partidarios del bloqueo hormonal intermitente para disminuir la toxicidad secundaria hormonal. Existe un acuerdo generalizado de la conveniencia de estudios aleatorizados entre bloqueo continuo o intermitente en este grupo de pacientes.
En pacientes con criterios de buen pronóstico en el diagnóstico y con una expectativa de vida superior a 10 años, 5 de los 13 especialistas defienden la valoración de un rescate quirúrgico.

CONCLUSIONES: No existen suficientes estudios aleatorizados para aconsejar, con la mayor evidencia posible, una determinada actuación en los pacientes afectos de CP que han sido tratados con RDT y que presentan recidiva bioquímica. No obstante, destacan una serie de factores pronósticos que, pendientes de los resultados de los estudios aleatorizados, pueden ayudar en la toma de decisiones.

1. Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tipo más frecuente de cáncer en Estados Unidos y es también la segunda causa de muerte [**1**]. A nivel español es la segunda neoplasia en frecuencia, tras el cáncer de pulmón [**2**] y en el año 2000, según el Instituto Nacional de Estadística, murieron 5456 pacientes a causa de esta enfermedad.
La mortalidad secundaria al CP ha disminuido en los últimos años **[3**]. Este aumento en la supervivencia se atribuye, entre otras cosas, a un mayor diagnóstico precoz debido a la rápida universalización de la determinación del PSA. Hasta la actualidad ningún otro marcador tumoral había mostrado un valor tan importante en el diagnóstico y en el manejo de la enfermedad incluyendo su papel en el cribaje, diagnóstico precoz y finalmente en la monitorización tanto del resultado positivo del tratamiento como de su posible fallo. A pesar de la importancia clínica de esta información, se ha planteado al mismo tiempo cierta controversia en su aplicación práctica. Quizás el aspecto más controvertido de su monitorización ha sido que se ha creado un nuevo estadio clínico que incluiría a aquellos pacientes que habiendo sido tratados localmente, por ejemplo, con radioterapia (RDT), con intención radical o curativa presentan un ascenso del PSA indicando una no efectividad del tratamiento como única manifestación de la enfermedad **[4]**. El tratamiento o no de estos pacientes es motivo de controversia dado que la historia natural del CP es variable y además la relación entre masa tumoral y cifra de PSA está poco establecida **[5**]. En algunos pacientes el aumento del PSA tras el tratamiento local puede anunciar el principio de la progresión tumoral e incluso posteriormente la muerte por la enfermedad. Y por otra parte, en otros, un aumento del PSA puede no ser clínicamente significativo. En los primeros es evidente que sería útil la administración de un tratamiento precoz, mientras que en el segundo grupo la justificación del tratamiento es menos clara ya que están asintomáticos de su cáncer y el riesgo de presentar metástasis, síntomas o de morir por esta enfermedad puede ser muy bajo en relación a la expectativa de vida **[6**].
No existen ensayos clínicos en estos pacientes con suficiente evidencia científica para facilitar de forma clara su enfoque y tratamiento. Por ello, dada la magnitud clínica diaria de esta situación se planteo una reunión de consenso con especialistas con experiencia en este campo para definir que aspectos deberían definirse para el enfoque y abordaje de la RB, que tipo de estudios clínicos podrían diseñarse para su estudio y finalmente mostrar cual es la pauta de actuación en los diferentes centros.

REVISIÓN BIBLIOGRÀFICA

Se presentó el resultado de una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre el tema en relación a reuniones de consenso **[7]**, y a otro material bibliográfico de soporte a fin de determinar los aspectos de la cuestión a definir.
Tras este periodo inicial se definieron 5 puntos que se consideraron básicos para afrontar la cuestión en estudio. Y estos fueron:
1/ ¿Cuándo se puede hablar de recidiva bioquímica?
2/ ¿Existe una cifra equivalente o definitoria de RB?
3/ ¿Se ha de tratar siempre esta recidiva?
4/ ¿Cuándo se ha de tratar?
5/ ¿Cómo se ha de tratar?
En relación al primer punto la revisión de la literatura dice que la RB viene definida por los criterios de la ASTRO publicados en 1997 en el cual la RB se definía como 3 ascensos consecutivos del PSA al menos 2 años tras el inicio de la RDT **[8**]. En esta definición se

recomendaba además un mínimo de 3 meses entre una y otra determinación del PSA y se establecía como fecha de recidiva bioquímica el punto medio entre la cifra del PSA nadir y la del primer ascenso, de los tres, confirmado.
La segunda pregunta, de si existe una cifra que defina de manera unívoca la RB, se consideró que va estrechamente ligada a la cuestión anterior. Ya que si bien los criterios de la ASTRO son ampliamente aceptados y también mayoritariamente seguidos en las publicaciones de la comunidad científica internacional, existe también un amplio acuerdo que se establecieron para determinar la RB tras la RDT sin tratamiento hormonal añadido y que actualmente este tipo de tratamiento no es el estándar. Por tanto, la validez de estos criterios puede estar en entredicho ya que las cifras de PSA se pueden ver alteradas por la deprivación de los niveles de testosterona secundarios al tratamiento hormonal. En general los niveles de testosterona pueden tardar un mínimo de entre 3 y 6 meses para volver a los valores normales tras un corto periodo de bloqueo y esto puede falsear tanto la cifra del PSA nadir, como los primeros ascensos de dicho PSA hasta alcanzar el verdadero PSA nadir sin el efecto hormonal **[9**]. Algunos estudios cuestionan que estos tres ascensos tengan que ser consecutivos o que incluso dos ascensos significativos no serían suficientes en pacientes que podrían beneficiarse precisamente de una intervención terapéutica más precoz [**10**].
En relación a la pregunta específica de si existe una cifra específica partir de la cual se puede definir la RB tras la RDT la literatura dice que no. Que si bien esta cifra parece ser más clara en los pacientes tratados radicalmente con cirugía y situarse en 0,4 ng/ml **[11**], es motivo de controversia en relación a la irradiación Pues si bien algunos trabajos han apuntado cifras de entre 1 y 2,5 ng/ml en función de curvas de análisis de resultados, otros recomiendan valores entre 0,5 y 1 como más predictivos y fiables **[12**], mientras que otros estudios plantean como alternativa con mayor sensibilidad y especificidad que los criterios ASTRO parar RB unas cifras de PSA igual o superiores a 2 o 3 ng/ml más la cifra del PSA nadir [13]. También se ha publicado que han sido descritos aumentos bruscos de la cifra de PSA o “bounces” entre un 12% al 61% de los casos tras 18 ó 36 meses tras la irradiación, aunque esto principalmente sucede tras la braquiterapia **[14**]. A pesar de estas limitaciones parece que más que una cifra determinada de PSA nadir es aconsejable tener más en cuenta la estabilidad de ésta y no considerar aumentos aislados. Finalmente resaltar que en una reciente reunión de consenso se sugirió un valor mínimo de 1,5 ng/ml para incluir un paciente tras RB tras la RDT en un estudio clínico **[7].**
En relación al tercer punto es ampliamente conocido que si bien hay una porción de pacientes podrían beneficiarse de una intervención terapéutica precoz, también parece que dada la heterogénea historia natural de esta enfermedad hay otros pacientes que no precisarían ningún tratamiento. Ante esto es importante buscar factores pronósticos que nos pudieran ayudar a discernir entre estos posibles grandes grupos. En este contexto cabría destacar un estudio de D’Amico et al [**15**], en el que demostró que un grupo de pacientes con una mediana de edad de 73 años y tratados con RDT por su CP el 45% de los de alto riesgo morían por su enfermedad, en relación a solo el 6% de los de riesgo intermedio ($p = 0,05$), y del 0% de los de bajo riesgo ($p = 0,004$). En el análisis se hallaron como predictores de mortalidad específica el tiempo de duplicación del PSA ($p = 0,01$) y la administración diferida de tratamiento hormonal ($p < 0,002$).
En relación a cuando se ha de tratar la RB, ante todo se ha de descartar si la recidiva es local (detectable solo a nivel bioquímico) o sistémico. En cifras cercanas a 1 ng/ml excepcionalmente las pruebas de imagen como la TC, la RM o incluso la PET con colina hallan alguna recidiva clínica y menos metástasis **[16**]. Otra alternativa sería la biopsia de la próstata, aunque solo se recomienda en los casos que se decide un tratamiento activo de rescate como la cirugía, la criocirugía **[17**] y la braquiterapia **[18]**, y tras que hayan transcurrido un mínimo de 2 años tras la finalización de la irradiación para evitar los falsos positivos. Por todo

ello con las cifras de PSA que nos movemos probablemente sería recomendable utilizar los modelos pronósticos en los cuales la definición de riesgo varía, aunque los pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia en el diagnóstico tienen el mayor riesgo de desarrollar metástasis y de morir de la enfermedad a partir de la recurrencia. Los modelos se usan para determinar la supervivencia libre de recidiva del PSA, el riesgo de recidiva local versus sistémica, el riesgo de desarrollar metástasis tras el aumento del PSA o el riesgo de muerte. Y estos modelos pueden ser, principalmente de 4 tipos; aquellos que predicen el fallo del PSA **[19]**; los que predicen la probabilidad de un estadio tumoral dado **[20]**; los modelos que predicen la probabilidad de muerte [**21]**; y finalmente modelos matemáticos empíricos (nomogramas) que analicen lo anteriormente explicado **[22]**. En general todos estos modelos incluyen determinantes que reflejan el tumor en el diagnóstico e inicio del tratamiento, el tiempo hasta la recidiva del PSA y el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT) y en general son muy útiles para aquellos que predicen, aunque en la mayoría de ellos el valor del PSA en el diagnóstico es el más importante predictor de fallo bioquímico, aunque no de muerte por la enfermedad.
En el caso que se haya descartado que la recidiva sea sistémica se ha de evaluar el riesgo que dicha recidiva progrese hacia enfermedad metastásica.
En este sentido es muy útil el trabajo de Pound et al **[6**], que evaluó una cohorte de pacientes que presentaron una RB aislada tras prostatectomía radical y que no fueron tratados hasta que desarrollaron síntomas o evidencias radiográficas de progresión de la enfermedad. Los factores que tuvieron un valor pronóstico independiente para la progresión fueron el estadio del Gleason de la intervención, el intervalo de tiempo hasta el primer aumento del PSA (menor o mayor de 2 meses), y finalmente el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT). Otro estudio en la misma línea de Rogers et al **[23**] en el que 160 pacientes prostatectomizados entre 1989 y 2002 y que no alcanzaron un nivel indetectable de su PSA presentan una probabilidad de supervivencia libre de metástasis a los 3, 5 y 10 años del 68%, 49% y 22% respectivamente. A pesar de la importancia de estos resultados creemos que no sería aconsejable hacer una extrapolación fácil a los pacientes con RB tras la RDT. Principalmente por que en dicho estudio se halló relación con el Gleason quirúrgico y no el de la biopsia en el diagnóstico (que es el único que tenemos en el caso de la irradiación) y secundariamente, porque está relacionado con este aspecto, parece que esta discordancia patológica, sería el principal motivo que en los casos de RB tras RDT parece que la progresión, a pesar del tratamiento hormonal, sea más rápida que en el caso que se produzca tras cirugía **[24**]. Swanson et al presentaron un estudio en el que se seguía hasta el éxitus a 94 y a 67 pacientes que habían progresado a sendos tratamientos radicales, respectivamente con irradiación y cirugía. Todos ellos habían recibido tratamiento hormonal tras la RB. En este estudio el número de pacientes muertos por el CP fue estadísticamente mayor de forma significativa ($p = 0,04$), entre el grupo que había recibido radioterapia (78%), respecto a aquellos que habían recibido cirugía (63%). Para los primeros, tratados radicalmente con irradiación externa y fallo local, el tiempo medio hasta la siguiente progresión (una vez instaurado el tratamiento hormonal), fue de 2,59 años, siendo de 5,03 el tiempo medio hasta la muerte por la enfermedad. En el caso de los pacientes tratados con cirugía los mismos parámetros fueron respectivamente de 3, 95 y 9,83 años. Los autores explican esta discrepancia en una mejor respuesta de los pacientes tratados con hormonas tras la progresión a que tanto la irradiación como la hormonoterapia causan la muerte celular mediante mecanismos apoptóticos y que probablemente las células que son resistentes a una de estas modalidades, podrían hacerse resistentes a la otra en función de la misma forma de actuación. Y señalan un estudio de Grossfeld et al **[25]**, que mostró que los niveles de p53 en pacientes con fallo tras la irradiación se incrementaban des de el 8% al 54%. Del mismo modo el Bcl2, que es una proteína antiapoptótica mitocondrial también se incrementa del 33% al 67%. Aunque metodológicamente este estudio carece de una adecuada estratificación de los pacientes por grupos pronósticos de riesgo, que nos mostraría si la diferencia se debe

exclusivamente a una comparación inadecuada entre enfermedades más o menos agresivas, incluso a la probable subestadificación de los pacientes irradiados respecto a los operados, su base conceptual (que la irradiación pueda seguir una vía apoptótica cuyo fallo pueda producir cierta hormonoresistencia), debería tenerse en cuenta en relación a las posibles diferencias de la necesidad del rescate hormonal en pacientes con recidiva tras la cirugía o la irradiación. No obstante, probablemente la referencia más importante sobre la relación entre la recurrencia bioquímica y la mortalidad específica por CP es la publicada por D'Amico et al [**26**], en la que se estudiaron 8669 pacientes, convenientemente estratificados por factores de riesgo, tratados entre 1998 y 2002 con prostatectomía radical (5918) o con radioterapia externa (2751). En este análisis concluyeron que un PSA-DT menor de 3 meses tras cirugía o irradiación parece ser un "surrogate end point" de mortalidad específica. Los autores recomiendan valorar iniciar bloqueo hormonal en el momento que se detecte una recurrencia bioquímica con un tiempo de duplicación menor de 3 meses para retrasar la aparición de enfermedad metastásica.

EXPERIENCIA DE LOS ESPECIALISTAS

Participaron 13 especialistas de 12 hospitales. Se acordó que el consenso representaría la experiencia personal del especialista y no la del Hospital de procedencia.
Una vez expuesta y valorada la experiencia bibliográfica sobre el tema los respectivos especialistas pasaron a exponer su pauta de actuación sobre los cinco puntos que de un principio se habían considerado básicos para el análisis, estudio y consenso sobre la RB.

¿Cuándo se puede hablar de recidiva bioquímica?

En relación a este apartado el 100% de los expertos siguen los criterios ASTRO para considerar que ha existido un fracaso del tratamiento radioterápico. Se consideró que a pesar que la gran mayoría de los pacientes tratados en los respectivos centros hospitalarios continúan siendo principalmente pacientes de alto riesgo y después de riesgo intermedio (y/o pacientes con importantes patologías comórbidas o de riesgo para la prostatectomía), y por tanto se irradian junto a un tratamiento hormonal, la ausencia de un consenso específico y validado para estos pacientes tratados con RDT radical y hormonas, hace recomendable continuar hasta el momento con el criterio de RB de la ASTRO. No obstante, se señala como un criterio complementario de RB a ir observando aquel que tiene en cuenta la cifra del PSAnadir + 2 ng/ml para considerar que se ha producido un fallo bioquímico.

¿Existe una cifra definitoria de RB?

Respecto al segundo apartado existe unanimidad en que, aunque no exista una cifra de PSA definitoria, de manera absoluta, de RB, ante un ascenso mantenido y consecutivo de dichas cifras, a partir de 1,5ng/ml se empieza a valorar la necesidad de tratamiento.

¿Se ha de tratar la RB?

Respecto al tercer punto, 11 de los 13 especialistas son partidarios de tratarlas y recomiendan valorar ante todo los factores pronósticos que estratifican a los pacientes en grupos de riesgo de fallo bioquímico (alto, medio y bajo, determinados por Gleason, PSA y estadio clínico), previos al tratamiento con RDT, así como el PSA-DT tras dicho tratamiento. Los pacientes de alto riesgo y con un tiempo de duplicación inferior a 10 meses, (especialmente inferior a 6 meses), son a juicio de los especialistas aquellos que podrían beneficiarse de una intervención

más precoz. En pacientes con criterios de buen pronóstico en el diagnóstico y con una expectativa de vida superior a 10 años, y en los cuales se había producido una RB tras la irradiación, 5 de los 13 especialistas abogaban por la valoración de un rescate quirúrgico que hasta la fecha solo se había realizado en uno de los Hospitales.

¿Cuándo se ha de tratar la RB?

Respecto al cuarto punto ya se había avanzado que existía unanimidad en valorar el tratamiento cuando los ascensos consecutivos del PSA postratamiento estarían en 1,5 ng/ml, con las limitaciones y los matices antes señalados. En este sentido uno de los especialistas es partidario de posponer el tratamiento el máximo posible en función de una franca progresión o de síntomas especialmente en pacientes ancianos (cercanos a los 80 años) y con enfermedades crónicas avanzadas asociadas. Otro especialista es partidario de apurar al máximo el diálogo con los pacientes para posponer el inicio de la hormonoterapia de rescate, aunque el PSA aumente progresivamente y también dentro de unos límites.

¿Cómo se ha de tratar la RB?

En relación al quinto y último punto de la reunión de consenso destaca que hasta hace unos 5 años todos los especialistas eran partidarios de un bloqueo completo continuado. En los últimos años existe una mayoría (9/13), que defiende el uso del bloqueo completo intermitente para disminuir la toxicidad asociada al bloqueo androgénico completo continuado, especialmente a nivel de evitar la osteoporosis **[27]** y otros efectos secundarios conocidos como la astenia, anemia y trastornos en la libido. En este sentido el panel de expertos es partidario de monitorizar mediante densitometrías, primero basal y posteriormente anuales la posible osteopenia-osteoporosis de los pacientes, especialmente en mayores de 70 años y que por sus factores de riesgo deban hacer un periodo de tratamiento hormonal mayor de 6 meses asociado a la radioterapia radical. En este contexto los expertos consideran que el riesgo de osteoporosis y especialmente de fracturas en este grupo de riesgo no ha sido hasta el momento convenientemente estudiado en la literatura científica y son de la opinión que todo estudio aleatorizado que se hiciera, incluyendo un bloqueo hormonal igual o superior a 6 meses debería incluir el registro prospectivo de las toxicidades asociadas, incluyendo especialmente una densitometría en condiciones basales y luego posteriormente con periodicidad anual.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la RB tras la irradiación radical, con o sin hormonas, es una situación clínica en la que no existen suficientes estudios prospectivos y aleatorizados para definir un adecuado patrón de actuación. En su defecto han sido necesarias reuniones de consenso de grupos de reconocida experiencia internacional para sentar unas directrices **[7]**. A nivel español un grupo de especialistas con experiencia en el tratamiento radioterápico del CP se reunieron para debatir sobre este tema, como también han hecho otros grupos urooncológicos europeos (28). En líneas generales destacó la coincidencia en conceptos y medidas de actuación entre la literatura revisada y la experiencia del grupo de consenso. Antes de esta reunión probablemente las pautas a seguir en una RB tras la RDT eran las establecidas por el "Prostate-specific antigen working group" [7]. En esta reunión se definía que un paciente estaba en recidiva bioquímica tras la RDT cuando cumplía los criterios ASTRO y en cuanto a los valores en cifras de esta recidiva se situaba entre 1.0 y 2,5 ng/ml. Se consideraba la cifra de 1,5 ng/ml como el punto de corte a partir del cual los pacientes debían ser valorados para incluir en

estudios clínicos de rescate hormonal de dicha recidiva. En nuestra reunión de consenso hubo coincidencia total con estos aspectos. También hubo coincidencia en considerar que los modelos pronósticos que estratifican a los pacientes en grupos de riesgo en función de reconocidos factores (Gleason, PSA, estadio clínico, etc.), junto con el PSA-DT tras la RB, serían los de mayor importancia tanto en el momento de estratificar como de decidir el tratamiento de la RB. Con posterioridad a esta reunión, dos estudios han señalado que, si existe un seguimiento suficiente, hay un impacto pronóstico significativo negativo de la RB en la supervivencia específica. [**29-30**].

En cuanto al tipo de tratamiento empleado para la RB en el consenso del "Prostate-specific antigen working group", aunque se recomendaba que "that assessing quality of life in this cohort was essential, particularly when the morbidity of the therapy might outweigh the survival benefit and the therapy is administered early in the disease process", no se proponía explícitamente ningún tipo de tratamiento. En nuestra reunión de consenso se señalaba que a pesar que todos los especialistas habían empezado a tratar las RB con bloqueo completo continuado la mayoría se declaraba actualmente partidarios del bloqueo intermitente en aras de disminuir la toxicidad. Esto puede venir dado también por el hecho que hasta hace muy poco los pacientes que se remitían para valoración de tratamiento radioterápico del cáncer de próstata en los Hospitales españoles eran los más ancianos y además con mayor número de patología comórbida asociada, a diferencia de EEUU donde quizás un mayor número de pacientes jóvenes son tratados también con irradiación. También, posteriormente a nuestra reunión de consenso la ASCO presentó sus "American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen –sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer" **[31]**. This guideline will address the palliation of recurrent, progressive, or metastatic prostate cancer that is sensitive to androgen deprivation therapy and for which this therapy is considered the most appropriate initial intervention. Aunque estas recomendaciones, como vemos, abarcan diferentes situaciones clínicas señala también específicamente a los pacientes que progresan tras un tratamiento radical inicial señalando que "through a variety of evaluations, clinicians attempt to identify patients whose probability of disease to the pelvis is high enough to justify the toxicity of extirpative local therapies in a second attempt at cure. Así la validez científica de rescate quirúrgico en una proporción de los pacientes con RB, defendida por parte de los asistentes a nuestra reunión de consenso, se ve recogida también en las recomendaciones ASCO. A modo general en cuanto al tratamiento efectúan una serie de recomendaciones a la vista de los estudios aleatorizados y no aleatorizados existentes en relación al tratamiento hormonal considerando igual de efectiva la castración quirúrgica y médica, aunque con muy diferente coste tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Que en relación al bloqueo parcial con LHRH o al completo con LHRH más un antiandrógeno no esteroideo es recomendable el segundo, a pesar de su mayor coste, ya que the estimated absolute reduction in overall mortality with combined androgen blockade (CAB) at 5 years range from 1% to 5 %. No obstante, el grupo de expertos de la ASCO recomiendan que es importante que el paciente conozca que el pequeño beneficio que añade el antiandrógeno no esteroideo puede aportar también cierta toxicidad.

El panel no se pronuncia por separado, en los 3 grupos de pacientes que contempla las recomendaciones, sobre la conveniencia de la administración precoz o tardía de la hormonoterapia en ausencia de síntomas, ya que consideran que no hay evidencias suficientes a pesar de un estudio Cochrane sobre el tema **[32]**. No obstante, un reciente estudio de la experiencia de una única institución, con 1201 pacientes afectos de cáncer de próstata, estadios T1-3 N0 M0, tratados con radioterapia exclusiva se analizó el impacto de la deprivación androgénica en la evolución clínica en función si aquella se administraba en el momento de la RB o cuando se producía la recidiva clínica **[33]**. Considerando la RB cuando la cifra del PSA postratamiento alcanzaba una cifra > a 2 ng/ml se constató que la deprivación precoz

disminuyó la recidiva local a los 5 años (4% versus 33%), las metástasis (13% versus 44%), la muerte causa específica (9% versus 24%), e incluso la muerte debida a cualquier causa (32% versus 48%). Señalando además que los pacientes con deprivación precoz tenían peores factores pronósticos de riesgo que los que recibieron tratamiento en la recidiva clínica.
En nuestro consenso, como ya hemos señalado, existió un cierto acuerdo sobre la administración de bloqueo completo intermitente en los pacientes que se decidían tratar por RB. Aunque el grupo era consciente que no existían estudios aleatorizados que mostraran un mayor beneficio de este tipo de tratamiento frente al bloqueo completo continuado se consideraba que algunos estudios fase II sugerían un beneficio en el paciente en el sentido de disminuir los efectos secundarios asociados al segundo, o que incluso con el tratamiento continuo podrían desarrollarse precozmente algunas clonas hormonoresistentes. Las recomendaciones de la ASCO en este punto son divergentes con nuestros argumentos dado que son concluyentes en afirmar que no existe suficiente información derivada de estudios aleatorizados que aconsejen la intermitencia. Que dado que hay al menos dos estudios multicéntricos aleatorizados sobre el tema en marcha este tratamiento se ha de considerar aún como experimental **[34]**. No obstante, aunque científicamente y metodológicamente las recomendaciones de la ASCO son inapelables, podríamos argumentar que la población de pacientes que tratamos en España es de mayor edad y con patología comórbida grave asociada de mayor entidad que la americana. Hasta hace muy poco, es un hecho constatable **[35**] en España los pacientes que eran remitidos por los urólogos para radioterapia radical eran aquellos mayores de 70 años y/o con contraindicaciones médicas a la intervención. También se ha de tener en cuenta que la tasa de consumo de tabaco y de alcohol en España, continúa siendo de las mayores de la Unión Europea y que estos hábitos tóxicos comportan tanto problemas cardiopulmonares, neoplásicos, así como cierto aumento de la osteopenia y /o osteoporosis. No es conocida la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata, pero un estudio retrospectivo con 125 pacientes con una media de 77 años de edad tratados con deprivación androgénica mostraban una prevalencia del 27% de osteoporosis y de un 51 % de osteopenia [**36**]. Otro estudio retrospectivo de 87 pacientes con cáncer de próstata, en tratamiento hormonal y que habían sido remitidos a un Departamento de Endocrinología para el tratamiento de su osteoporosis encontraron que 38 de ellos (44%), con una edad media de 74,5 años, tenían evidencias radiográficas de fracturas vertebrales osteoporóticas [**37]**. En un estudio propio de 50 pacientes tratados con radioterapia radical más un bloqueo hormonal corto (6 meses) y en los que se ha realizado una densitometría basal y posteriormente cada 6-8 meses, durante una media de 3 años, destaca (datos no publicados) que en un 60% presentaban niveles de osteopenia y osteoporosis, que en 2 de ellos se produjeron fracturas vertebrales osteoporóticas y que en el 10% fue necesario iniciar tratamiento con bifosfonatos orales junto a la manipulación hormonal neoadyuvante.
Las recomendaciones de la ASCO parecen ser sensibles a la preocupación científica que está despertando sobre la necesidad un mayor conocimiento de la osteoporosis como efecto secundario el tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de próstata. No obstante, aunque señala el posible beneficio de la administración de bifosfonatos orales para reducir el riesgo de osteopenia [**38]**, considera que no hay estudios a largo plazo ni de posibles benéficos ni de su coste para recomendarlos. Finalmente aconseja, para su valoración, una guía publicada sobre el uso de los bifosfonatos en el paciente oncológico en general [**39**].

CONCLUSIÓN

Nuestro grupo de consenso considera que a partir de los datos de la bibliografía la recidiva bioquímica tras el tratamiento radioterápico radical, asociado o no a hormonas, puede

comportar un riesgo de mayor mortalidad causa específica si se sigue al paciente suficiente tiempo. Aunque algunos pacientes pueden ser rescatados con cirugía, la mayor proporción seguirán tratamiento paliativo con hormonas que por su parte no están carentes de toxicidad que obligatoriamente debe analizarse prospectivamente. Hasta el momento se continúa recomendando los criterios ASTRO para considerar a un paciente en recidiva bioquímica, pero se considera la necesidad de adaptarlo al tratamiento actual que incluye en el mayor número de casos hormonas.

Los factores a tener en cuenta para decidir el tratamiento de rescate serían en primer lugar los criterios de riesgo por factores pronósticos que estratifican a los pacientes (bajo, intermedio y alto riesgo) y el tiempo de duplicación del PSA tras la recidiva.

1. American Cancer Society: Cancer facts and figures 2001. Atlanta. American Cancer Society 2001, pp42.
2. Plà director d'oncologia a Catalunya 2001-2004. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
3. **Jemal A, Tjomas A, Murray T, et al**. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
4. **Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP et al**. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for prostate disease Research and cancer of the prostate strategic Urologic research endeavour databases. J Urol 2001; 166: 1322-7.
5. **Vollmer RT, Humphrey PA**. Tumor volume in prostate cancer and serum prostate specific antigen: Analysis from a Kinetic viewpoint. Am J Clin Pathol 2003; 119: 80-89.
6. **Pound CR, Partin AW, Eisenberg MA, et al**. Natural history of progression to metastases and death from prostate cancer in men with PSA recurrence following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281: 1591-7.
7. **Scher HI, Eisenberg M, D'Amico A, et al**. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate –specific antigen: recommendations from the prostate specific group. J Clin Oncol 2004; 22: 537-56.
8. **Panel ASTRO**. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1035-41.
9. **Padula GD, Zelefsky MJ, Venkatraman Es, et al**. Normalization of serum testosterone levels in patients treated with neoadjuvant hormonal therapy and three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 439-43.
10. **Katan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al**. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three –dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3352-9.
11. **Amling CL, Bergsthalh EJ, Blute ML et al**. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point?. J Urol 2001; 165: 1419-22.
12. **Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al**. Prostate-specific antigen nadir: The optimal level after irradiation from prostate cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 2893-2900.
13. **Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al**. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:929-43.
14. **Taplinn ME**. Biochemical (PSA) relapse in prostate cancer. PPO Updates 2003; 17: 1-14.
15. **D'Amico et al**. Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. J Urol 2003; 170: S 42-7.
16. **Cher ML, Bianco FJ, Lam JS, et al**. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998; 160; 1387-91.
17. **Izawa JL, Madsen LT, Scott SM, et al**. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: Variables affecting patient outcome. J Clin Oncol 2002; 20: 2664-71.
18. **Beyer D**. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. Urology 1999; 53:2-10.

19. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al**. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy of interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969-74.
20. **Partin AW, YooJ, Ballentine CarterH, et al**. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993; 150: 110-4.
21. **Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al**. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 609-15.
22. **Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al**. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3352-9.
23. **Rogers CG, Khan M A, Miller M C, Veltri RW, Partin AW**. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. Cancer 2004; 101: 2549-56.
24. **Swanson GP, Riggs M, Earle J**. Failure after primary radiation or surgery for prostate cancer: differences in response to androgen ablation. J Urol 2004; 170: 525-8.
25. **Grossfeld G D, Olumi A, F, Connolly JA, Chew K, Gibney J, Bhargava V, et al.** Locally recurrent prostate tumours following either radiation or radical prostatectomy have changes in ki-67 labelling index, p53, and bcl-2 immunoreactivity. J Urol 1998; 159: 1437-41.
26. **D'Amico AV, Mould JW, Carrol PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H**. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst 2003; 93: 1376-83.
27. **Higano CS**. Management of bone loss in men with prostate cancer. J Urol 2003; 170: s59-s64.
28. **Boccon** –Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galett T, Teillac P, et al. Management of prostate –specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus.
29. **Kwan W**, **Pickles T, Duncan G, Liu M, Agranovich A, et al**. PSA failure and the risk of death in prostate cancer patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1040-6.
30. **Williams Sc**, **Duchesne GM, Millar JL, Pratt GR**. Both pre-treatment prostate-specific antigen level and post-treatment biochemical failure are independent predictors of overall survival after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1082-7.
31. **Loblaw DA, Mendelson D S, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, et al**. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2927-2941.
32. **Wilt T**, **Nair B, MacDonald R et al**. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. The Cochrane Library (1) (ed Issue 4). Oxford, Update Software, 2003.
33. **Kestin L**, **Vicini F A, Martinez A**. Potential survival advantage with early androgen deprivation fro biochemical failure after external beam radiotherapy: the importance of accurately defining biochemical disease status. In J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 453-62.
34. **National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG).PR/ Protocol:** Intermittent vs continuous androgen suppression for pts with PSA

progression in the clinical absence of distant metastases following radiotherapy for prostate cancer.
35. **Ferrer F, Casas F, Biete A**. Tesi doctoral Dr. Ferran Ferrer González.
36. **Bruder J M, Welch M D**. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen deprivation. J Bone Miner Res 2002; 17; S411-5.
37. **Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch W B, Bryant C.** Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer risk factors and effects of androgen deprivation therapy. J Urol 2004; 172: 529-32.
38. **Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al**. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2001; 345: 948-55.
39. **Brown JP**, J**osse RG**. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167: S34-40.