

LA EFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN EL CANCER DE PROSTATA COMO TRATAMIENTO CURATIVO FRENTE AL ABUSO EN LA UTILIZACION DE ESTROGENOS

Dr. Vita, Hernán Castro - Dr. Vita, Julio

Introducción

El cáncer de próstata (C.P.) no diseminado es curable en una proporción significativa de pacientes. La radioterapia es considerada como el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con estadios clínicos localizados^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) (estadios B y C de la *American Urologic System Classification*).⁽⁸⁾

Para el C.P. diseminado a distancia (estadio D 2) no existe tratamiento curativo conocido, aunque sus síntomas remiten en forma similar con estrogenoterapia u orquiectomía.^(9, 10) Pese a ello, la estrogenoterapia es utilizada en nuestro medio con alarmante frecuencia para el tratamiento del C.P. en cualquier estadio. Esta conducta es injustificada a la luz de los resultados terapéuticos obtenidos hasta el presente, que demuestran que la única finalidad valedera de la estrogenoterapia es la de obtener paliación en los pacientes con enfermedad diseminada y sintomática.⁽¹¹⁾ Cuando se consideran los pacientes con estadios clínicos localizados (estadios B, C y algunos D 1), resulta harto criticable la utilización de estrogenoterapia reemplazando o postergando la posibilidad de un tratamiento local efectivo. Es decir que se reemplazaría la posibilidad de curar al paciente, por la de producirle los efectos colaterales indeseables de los estrógenos. Veremos qué dice la literatura al respecto.

Estrogenoterapia

La estrogenoterapia en el C.P. fue introducida por Huggins y col. en 1941,⁽¹²⁾ utilizándose en cualquier estadio y en dosis diarias que variaban de 1 a 500 mg. La utilización de estrógenos adquiere mayor difusión y justificación luego de la publicación de Nesbit y col. en 1950.⁽¹³⁾ Estos autores concluían que el manejo terapéutico hormonal (estrógenos u orquiectomía), mejoraba la supervivencia de los pacientes con C.P. Invalida estos resultados el hecho de que el grupo control estaba representado por pacientes de la era preantibiótica (1925-1940) cuando las tasas de sobrevida por edad eran más bajas. Sin embargo, el concepto de efectividad de la estrogenoterapia para cualquier estadio del C.P., perduró por décadas en la mayoría de los urólogos hasta que se publicaron los estudios del Hospital de Veteranos en los Estados Unidos.^(14, 15, 16, 17) En 1960 el VACURG* comienza un estudio randomizado y prospectivo para determinar el valor de la hormonoterapia en el cáncer de próstata.⁽¹⁶⁾ En aquellos pacientes con estadios A y B se efectuaba una prostatectomía radical y a la mitad de ellos se le administraba estrógenos suplementarios (en dosis de 5 mg por día). A los pacientes con estadios C y D se los randomizaba para recibir una de las siguientes modalidades: placebo, DES (5 mg/día), orquiectomía más placebo, u orquiectomía más DES (5 mg/día).

Los pacientes con estadios A y B que recibieron estrogenoterapia complementaria tuvieron una sobrevida inferior a aquellos tratados con cirugía exclusiva.

En aquellos pacientes con estadio C cuyo tratamiento fue orquiectomía más DES las tasas de sobrevida fueron inferiores a las de los otros 3 grupos terapéuticos, y en los pacientes con estadio D, no se detectaron diferencias significativas en las tasas de supervivencia entre los distintos grupos. En este estudio, 70 % de los pacientes con estadio C y 100 % de los pacientes con estadio D que inicialmente comenzaron con placebo fueron cambiados a otra de las formas terapéuticas cuando la enfermedad se tornaba sintomática (la mayoría a hormonoterapia). Por lo tanto, este estudio no comparó específicamente hormonoterapia vs. no hormonoterapia, sino que más bien evaluó qué ocurriría si se demoraba el tratamiento con DES hasta la aparición de sintomatología. Es decir que la demora en la iniciación de la hormonoterapia no significó un detrimento en los resultados terapéuticos.

En 1967 el VACURG comienza un segundo estudio⁽¹⁶⁾ con el fin de evaluar si con dosis menores de DES era posible disminuir la mortalidad producida por las complicaciones de los estrógenos. Al finalizar el estudio se comprobó que no hubo diferencias en las tasas de sobrevida (estadio D) entre los pacientes que recibieron 1 mg/día de DES con los que recibieron 5 mg/DES/día. En el grupo control (placebo) no se administró terapia alguna cuando la enfermedad se tornó sintomática; por lo que pudo compararse a un grupo de pacientes sin tratamiento alguno con otro grupo que recibió estrogenoterapia. El grupo tratado con DES tuvo mejor tasa de sobrevida que el grupo control.

Estrogenoterapia en combinación con radioterapia

No existe evidencia indicando que la hormonoterapia (administrada diariamente y por tiempo prolongado) combinada a la radioterapia mejora los resultados terapéuticos de esta última modalidad administrada en forma exclusiva, en los estadios clínicos localizados (A y B). Por el contrario, se han reportado resultados adversos (referentes a control local y sobrevidas) combinando estrógenos y radioterapia en comparación al tratamiento radiante exclusivo.⁽¹⁸⁾ Veamos algunos ejemplos. De Muelenaere y colaboradores observan en 1976 una tasa de recurrencias locales de 32 % en 19 pacientes tratados con estrógenos y radioterapia, versus 10 % en pacientes tratados con radioterapia exclusiva.⁽¹⁹⁾ Neglia y col. no logran aumentar el control local ni las tasas de sobrevida en pacientes con estadio C (en dos estudios, uno histórico y otro randomizado) combinando radioterapia y estrógenos, en comparación con radioterapia exclusiva.⁽¹⁸⁾ De Muelenaere y col. reportan 29 % de muertes por enfermedad tromboembólica en 34 pacientes que recibieron estrógenos más radioterapia, versus 3 % en 32 pacientes tratados con radioterapia exclusiva.⁽¹⁹⁾

Se ha intentado utilizar estrogenoterapia previa a la irradiación (por tiempo limitado) en pacientes con enfermedad primitiva (tumor primario o ganglios) voluminosa, con el fin de mejorar los resultados terapéuticos de la irradiación. Los resultados han sido en general desalentadores con alguna excepción. Por ejemplo, el grupo de la Universidad de Stanford no encuentra diferencias significativas entre aquellos pacientes que recibieron o no tratamiento hormonal preirradiación.⁽²⁰⁾ Green y col. reportaron resultados estimulantes pero muy preliminares en pacientes con enfermedad ganglionar gruesa. Luego de un tratamiento con estrógenos administrados previos a la irradiación.⁽²¹⁾

Los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la combinación de estrógenos y radioterapia, nos inducen a concluir que este tratamiento no es superior a la radioterapia exclusiva. Más aún, la sobrevida puede reducirse con el tratamiento combinado al incrementarse la morbilidad por enfermedades cardiovasculares.

Resultados de la radioterapia

Radioterapia externa

El tratamiento del C.P. con radioterapia externa fue descrito por primera vez por Widmann en 1943.⁽²²⁾ Debido, quizás, a la aceptación de la estrogenoterapia, el tratamiento radiante entró en desuso en la década del 40, hasta que a mediados de la década del 50, Bagshaw, Del Regato y George comienzan a utilizar radioterapia de megavoltaje para tratar al C.P. avanzado en forma paliativa, y al C.P. localizado en forma curativa.^(2, 3, 23) Desde entonces, la radioterapia ha sido empleada universalmente como el tratamiento curativo inicial en la mayoría de los pacientes con estadios B y C, y como tratamiento con intento curativo o paliativo en algunos pacientes con estadios D 1.^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 24)

Las tasas de supervivencia en pacientes tratados con radioterapia de megavoltaje (aparatos de Co 60, aceleradores lineales y betatrones) puede sintetizarse en 1.280 casos de C.P. tratados en 7 importantes centros de los Estados Unidos (incluido Stanford) y reportados por Bagshaw.⁽¹⁾ La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 65 %, y a los 10 años de 45 % (gran mayoría de los pacientes en estadios B y C). El control local logrado con radioterapia externa es también altamente satisfactorio; Cox y Stoffel analizan las tasas de recurrencias locales en 797 casos de 7 series recolectadas de la literatura (tratadas con radioterapia externa exclusiva) y encuentran recurrencias locales en 13 % de los casos.⁽²⁵⁾

Estos excelentes resultados terapéuticos conllevan una morbilidad mínima cuando se utilizan técnicas y equipos adecuados. Las secuelas mediatas importantes (estenosis uretral, ulceraciones rectales, incontinencia fecal y abscesos rectales) observadas en 542 casos de las series de Bagshaw y Pérez, no sobrepasan 5 %.^(1, 2, 26) Se ha reportado impotencia (en pacientes previamente potentes) en alrededor de 40 % de los pacientes.^(1, 2, 27)

Existen razones para creer que estos resultados serán superados en el futuro por lo siguiente:

A. Estadificación más adecuada

- a) Por la mejor y más frecuente utilización de los métodos modernos de diagnóstico (linfografía, TAC, centellograma óseo, etc.).
- b) Por la mayor cantidad de pacientes sometidos a la estadificación quirúrgica (linfadenectomías, biopsias dirigidas y biopsias a cielo abierto). Estos procedimientos seleccionan con mayor precisión a los pacientes con estadios localizados, quienes tendrán mejores posibilidades de responder al tratamiento local que aquellos subestadificados clínicamente (ejemplo: pacientes clínicamente con estadios B o C que se tornan D por algunos de los métodos mencionados anteriormente).

Radioterapia intersticial

El tratamiento intersticial del C.P. con coloides radiactivos fue introducido por Flocks en 1952 utilizando oro coloidal líquido.⁽²⁸⁾ Otros autores emplearon otros isótopos coloidales líquidos, tales como P 32 e Y Trío 90.⁽²⁹⁾ Debido a problemas técnicos en su inserción y a que los resultados obtenidos fueron adversos, esta forma terapéutica fue abandonada. Atraído por la posibilidad de irradiar la glándula prostática con altas dosis sin sobreirradiar a los tejidos circundantes, Bloom comienza a utilizar semillas de oro radiactivo (Au 198) insertándolas en el mismo tejido prostático.⁽²⁹⁾ En los últimos 20 años distintos autores han publicado sus resultados en el tratamiento del C.P. utilizando semillas de Au 198^(29, 30) semillas de

yodo (i 125)^(31, 32, 33) y alambres de iridio 192.⁽³⁴⁾ La terapia intersticial se ha complementado con la radioterapia externa en algunas series⁽³⁰⁾ y con la linfadenectomía en otras.⁽³⁵⁾

En términos generales, el Au 198 se ha utilizado para sobredosar a la radioterapia externa, mientras que el i 125, para administrar una dosis total y definitiva. Con cualquiera de estas formas terapéuticas, se ha obtenido un control local superior a 90 % y una supervivencia a los 5 años comparable a la obtenida en series tratadas con radioterapia externa. La incidencia de complicaciones observadas con terapia intersticial ha sido baja⁽³⁵⁾, y la impotencia sexual (en pacientes potentes antes del tratamiento) se ha observado en menos de 10 % de los pacientes,⁽³⁵⁾ contrastando con un porcentaje de alrededor 40 % en pacientes tratados con radioterapia externa^(1, 2) y con virtualmente 100 % en pacientes prostatectomizados.⁽³⁶⁾

Comentarios finales

A la luz de los conocimientos más actualizados, surge que la estrogenoterapia tiene un rol definido en el tratamiento del C.P.; su administración por tiempo prolongado se recomienda en pacientes con enfermedad diseminada y sintomática. La utilización de estrógenos por tiempo limitado, previa radioterapia o cirugía, está en periodo de evaluación. En aquellos pacientes cuyos síntomas reaparecen luego de una buena respuesta inicial a la estrogenoterapia, no debe intentarse un manejo ulterior con terapia endocrina (terapia androgénica, adrenalectomía o hipofisectomía), pues el tumor no estaría ya bajo control hormonal. En estos casos quedaría la quimioterapia como única alternativa terapéutica.

La radioterapia externa, intersticial, o combinada, es efectiva como tratamiento curativo en el C.P. localizado. Numerosos estudios documentan en forma irrefutable su valor terapéutico y su baja tasa de complicaciones.

Aun en los casos operables, la radioterapia ofrece la ventaja de conservar la potencia en más de 50 % de los pacientes, contrastando con la pérdida de la potencialidad en virtualmente 100 % de los pacientes prostatectomizados. Aunque el rol curativo de la terapia radiante en pacientes con ganglios pélvicos y/o paraártricos positivos no está aún definitivamente establecido, se han reportado casos curados con tratamiento radiante exclusivo.^(1, 2)

El tratamiento de elección para el C.P. localizado es la radioterapia. La estrogenoterapia demorada hasta la aparición de los síntomas en pacientes con C.P. diseminado, es por el momento, su única indicación justificada.

Bibliografía

1. Bagshaw, M. A.: "Perspectives on radiation treatment of prostate cancer: History and current focus". En "Prostatic cancer", G. P. Murphy, ed. Littleton, PSG Publishing Co., 1979; pp. 151-173.
2. Bagshaw, M. A., y Kaplan, H. S.: "Radical external radiation therapy of localized prostatic carcinoma". Proceedings of Tenth International Congress of Radiology, Montreal, Canadá, setiembre 1962.
3. Del Regato, J. A.: "Radiotherapy in the conservative treatment of operable and locally inoperable carcinoma of the prostate". Radiology, 88:761-766, 1967.
4. Pérez, C. A.; Ackerman, L. V.; Silver, I., y Royce, R. K.: "Radiation therapy in the treatment of localized carcinoma of the prostate. Preliminary report using 22 Mev photons". Cancer, 34:1059-1068, 1974.
5. Pérez, C. A., y col.: "Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate". Cancer, 40:1425-1433, 1977.
6. Ray, G. R., y Bagshaw, M. A.: "The role of radiation therapy in the definitive treatment of adenocarcinoma of the prostate". Ann. Rev. Med., 26:567-588, 1975.
7. Taylor, W. J.: "Radiation oncology: Cancer of the prostate". Cancer, 39:856-861, 1977.
8. American Urological System Classification. En Murphy y col.: "Current Status of Classification and Staging of Prostate Cancer". Cancer, vol. 47, nº 7, abril 1980 (Suppl.).
9. Blackard, C. E.; Byar, D. P.; Jordon, W. B. Jr.: "Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma: a reevaluation". Urology, 1:553-560, 1973.
10. Mellinger, G. T.; Bailar, J. D. III; Arduino, L. J., y col.: "Treatment and survival of patients with cancer of the prostate". Surg. Gynecol. Obstet., 124:1011-1017, 1967.
11. Scott, W. W.: "Hormonal therapy of prostatic cancer". Cancer, 45:1929-1936, 1980.
12. Huggins, C.; Scott, y Hodges, C. V.: "Studies on prostatic cancer. The effects of castration, of estrogens and of androgens injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate". Cancer Res., 1:293-297, 1941.
13. Nesbit, R. M., y Baum, W. C.: "Endocrine control of prostatic carcinoma: clinical and statistical survey of 1.818 cases". JAMA, 143:1317-1320, 1950.
14. Byar, D. P.: "Treatment of prostatic cancer": Studies by the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Bull. N. Y. Acad. Med., 48:751-766, 1972.
15. Byar, D. P.: "VACURG studies on prostatic cancer and its treatment". En "Urologic Pathology: The Prostate", M. Tannenbaum, ed., Lea and Febiger, Filadelfia, 1977; pp. 241-268.
16. Byar, D. P.: "The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate". Cancer, 32:1126-2230, 1973.
17. Byar, D. P.; Huse, R.; Bailar, J. C., III, and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: "An exponential model relating censored survival data and concomitant information for prostatic cancer patients". J. Natl. Cancer Inst., 52:321-326, 1974.
18. Neglia, W. J.: "Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate". Radiation Oncology, Biology, Physics, vol. 2, nº 9; pp. 873-881.
19. De Muelenaere, G. F. G. O.; Sandison, A. G.: "Treatment of locally advanced prostatic carcinoma". Br. J. Radiol., 49:944-947, 1976.
20. Ray, G. R.; Bagshaw, M. A.: "The role of radiation therapy in the definitive treatment of adenocarcinoma of the prostate". Ann. Rev. Med., 26:567-588, 1975.
21. Green, N.; Broth, E.; George, F. W.; Goldstein, A.; Melbye, R. W.; Morrow, J.; Onofrio, R.; Polse, S.: "Prostate carcinoma: therapeutic considerations in the management of gross lymph nodes metastasis." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5:891-897, 1979.
22. Widmann, B. P.: "Cancer of the prostate. The results of radium and roentgen treatment". Radiology, 22:153-159, 1934.
23. George, F. W.; Carlton, C. D., Jr.; Dykhuizen, R. F., y Dillon, J. R.: "Co 60 telecurietherapy in the definitive treatment of carcinoma of the prostate: A preliminary report". J. Urol., 93:102-109, 1965.
24. Bagshaw, M.: "External radiation therapy for carcinoma of the prostate". Cancer, vol. 45, nº 7, pp. 1912-1924.
25. Cox, J. D.; Stoffel, T. J.: "The significance of needle biopsy after irradiation for stage C adenocarcinoma of the prostate". Cancer, 40:156-160, 1977.
26. Pérez, C. A.; Bauer, W.; Garza, R.; Royce, R. K.: "Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate". Cancer, 40:1425-1433, 1977.

27. Rhamy, R. K.; Wilson, S. K.; Caldwell, W. L.: "Biopsy proved tumor following definitive irradiation for resectable carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, *107*:627-630, 1972.
28. Flocks, R. H.; Kerr, H. D.; Elkins, H. B.; Culp, D.: "Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold Au-198: a preliminary report". *J. Urol.*, *68*:510-522, 1952.
29. Bloom: "Radiotherapy of prostate cancer". En: "Prostate Cancer", by W. Duncan. Springer-Verlag, 1981.
30. Chan, R. C.; Gutiérrez, A. E.: "Carcinoma of the prostate: its treatment by a combination of radioactive gold grain implant and external irradiation". *Cancer*, *37*:2749-2754, 1976.
31. Goffinet, D. R., y col.: "I 125 prostate implants for recurrent carcinoma after external beam irradiation". *Cancer*, vol. 45, nº 11, junio 1980.
32. Handbook of Interstitial Brachytherapy. Hilaris, Acton Mass. Publishing Sciences Group., Inc. 1975; pp. 219-234.
33. Whitmore, W. F.; Batata, M. A.; Hilaris, B. S.; Reddy, G. N.: "Retropubic Implantation of I 125 in the treatment of prostatic cancer". *J. Urol.*, *108*:918-920, 1977.
34. Court, B.; Chassagne, D.: "Interstitial radiation therapy of cancer of the prostate using iridium-129 wires". *Cancer Treat. Rep.*, *61*:329-330, 1977.
35. Whitmore, W.: "Experience with I 125 Implantation in the treatment of prostatic cancer". *Urological Cancer*. Editado por Donald G. Skinner. 1983.
36. Walsh, P.; Jewett, Hugh: "Radical surgery for prostatic cancer". *Cancer*, *45*:1906-1911, 1980.