

Radioterapia en cáncer urológico

Radiotherapy in urologic cancer

Clase dictada por Dr. Hans Harbst

Transcrita por Dra. María Paz Salinas D. Becada HCSBA

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El Cáncer de Próstata es el más frecuente de los cánceres urológicos. La mediana de edad es de 70 años y en su historia natural tiene larga evolución.

Es la segunda causa de ingreso de pacientes a RT (la primera es el cáncer de mama)

Las últimas cifras chilenas publicadas corresponden al año 2011: de 23672 defunciones totales por cáncer, 1942 se atribuyeron a Cáncer de Próstata.

Cabe señalar que en la zona periférica se producen el 70% de los CaP, el 85% es multifocal y 50-80% tienen compromiso del ápex, donde resulta difícil lograr un margen quirúrgico amplio. El compromiso extracapsular más frecuente es en la región posterolateral, que es precisamente donde pasan los haces neurovasculares.

Según las recomendaciones de la NCCN, la elección del tipo de tratamiento se fundamenta en:

- 1) La estimación de expectativa de vida (< o >10 años), y
- 2) La clasificación de riesgo:
 - Riesgo Bajo: T1-T2a; APE < 10 ng/mL; GS ≤6
 - Riesgo Intermedio: T2b-c; APE 10-20 ng/mL; GS 7.
 - Riesgo Alto: T3; APE > 20ng/mL; GS ≥ 8.

CAP DE BAJO RIESGO:

Proyectados a 10 años, estos casos tienen un control de la enfermedad o supervivencia libre de progresión bioquímica entre un 75-90%, y Supervivencia causa específica >95%.

En pacientes con BAJO riesgo y expectativa < a 10 años: **Seguimiento activo (APE + biopsia) v/s RT.**

Pacientes con **BAJO riesgo** y expectativa > a 10 años: **Seguimiento activo v/s RT** (conformacional 3D; IMRT con IGRT; implante) **v/s PRR** +/- resección de LN cuando sea riesgo > 2% según normograma.

Todo paciente frente a una elección de tratamiento debiese ser presentado a un comité multidisciplinario que incluya al urólogo, anatomopatólogo, oncólogo y radioterapeuta.

Cabe señalar que en centros donde se realiza esta cirugía de forma rutinaria, las tasas de complicaciones asociadas son menores, por lo que es esencial a la hora de escoger un tratamiento, la experiencia del equipo quirúrgico.

Tabla 1; Ventajas y desventajas de la PRR

| Ventajas | Desventajas |
|--|--|
| Excisión radical tumoral, con control a largo plazo | Requiere hospitalización y anestesia |
| Dg histopatológico preciso (grado y estadiaje) | Injuria quirúrgica: cirugía mayor, pérdidas sanguíneas, injuria a órganos pelvianos, excisión incompleta |
| En casos de recurrencia local existen otros tratamientos o modalidades terapéuticas (pej radiación con semillas) | Incontinencia Urinaria, estenosis del cuello vesical, Disfunción eréctil |
| | Linfocele y complicaciones de la herida operatoria |
| | Recurrencia local |

Tabla 2: Ventajas y Desventajas de RT

| Ventajas | Desventajas |
|---|--|
| Ambulatorio | Ocurrencia tardía de Incontinencia Urinaria y Disfunción eréctil |
| No requiere anestesia, sin complicaciones post operatorias inmediatas | Alteraciones intestinales y vesicales |
| Posibilidad tratamientos locales (crioterapia, HIFU, braquiterapia) | Cirugía de salvataje (post RT) más compleja |
| | Sin modo de determinar control de la enfermedad |
| | Incertidumbre de control de Ca a largo plazo |

En la Tabla 2 se muestran las ventajas y desventajas de la Radioterapia. Lo más destacable es ser un tratamiento ambulatorio, y que con los avances actuales han disminuido las dosis a los órganos de riesgo (recto y vejiga) y han permitido aumentar las dosis a la glándula prostática. Además no requiere un paciente en condiciones "óptimas" (sin comorbilidades o con excelente control).

Dentro de sus desventajas está que agota las posibilidades de un tratamiento de rescate posterior, y que se debe esperar para evaluar respuesta: el nadir se alcanza después de un año o año y medio.

Si bien existe una menor tasa de disfunción eréctil comparada con la cirugía, existe un riesgo a mediano-largo plazo de esta patología por una vasculitis obliterante secundaria. Quizás el mayor de los problemas que presenta la RT primaria es la de no contar con un diagnóstico histopatológico, con riesgo subsecuente de subetapificación.

Tiene la ventaja de evitar las complicaciones de las otras terapias, pero requiere importante cooperación del paciente, ya que se deberá someter a tacto rectal y biopsia de forma anual.

CAP DE RIESGO INTERMEDIO:

En pacientes con **riesgo INTERMEDIO: PRR v/s RT.**

En este grupo la SV libre de progresión bioquímica a 10 años es de 50-85%, y la SV causa específica es de 85-90%.

En los casos con expectativa de vida <10 a:

- RT +/- HT abreviada (4-6m)
- PRR + Resección linfática ¿extendida?
- Seguimiento activo

En los casos con expectativa de vida >10 a:

- RT +/- HT
- PRR + Resección linfática

Ambas terapias primarias son aceptadas como tratamiento con intención curativa. En los casos en que se decide RT, se debería considerar realizar una hormonoterapia abreviada de 3 a 6 meses antes, ya que los pacientes presentan un mejor control bioquímico a largo plazo luego de un tratamiento combinado.

En caso de optar por PRR es importante tener en cuenta que existe una alta probabilidad posterior de requerir RT.

CAP DE ALTO RIESGO:

En este grupo de pacientes NO se considera la expectativa de vida en la toma de decisiones por ser el de peor pronóstico. Resultados esperados a 10 años: SV libre de progresión BQ a 10 años: 60% (T1-T2); SV libre de progresión BQ a 10 años: 20% (T3; N+); SV causa específica 80-85% (T1-T2); SV causa específica 80-85% (N+).

Tabla 3: Ventajas y desventajas de Vigilancia activa

| Ventajas | Desventajas |
|---|---|
| Sin efectos adversos de RT o Cx, se mantiene calidad de vida | Requiere cooperación del paciente |
| Mantención de función eréctil y continencia urinaria | Avance local o metástasis a distancia pueden omitirse |
| Varias opciones terapéuticas a considerar en caso de progresión de enfermedad | Estrés psicológico para el paciente ("enfermedad presente") |

Terapia planteada en Pacientes con **riesgo ALTO: RT +/- HT** por 2-3 años.

En pacientes con alto riesgo muy seleccionados (jóvenes, sin comorbilidades), considerar manejo **TRIMODAL** (PRR+HT+RT). Estos pacientes requieren que la próstata no esté fijada a la pelvis y contar con un buen estudio de diseminación (TAC como mínimo).

RADIOTERAPIA EN CAP

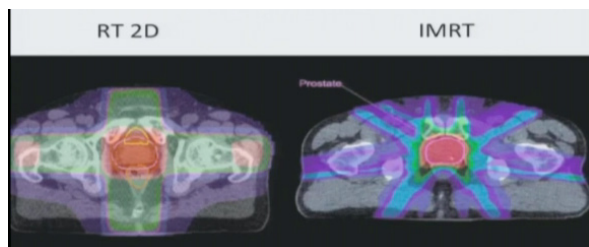
La evidencia muestra que con RT en altas dosis (78-80 Gy), se logra mayor control de enfermedad, especialmente en pacientes con riesgo intermedio y alto. Se debe considerar que órganos como recto y vejiga toleran dosis altas siempre que el volumen irradiado sea pequeño, p. ej. <25% del recto o la vejiga debería recibir una dosis >70 Gy, para lo cual los sistemas de planificación despliegan un histograma dosis-volumen donde el radioterapeuta puede revisar si una determinada dosis en los órganos de riesgo se excede.

RT CONTEMPORÁNEA

RT convencional (70 Gy) v/s conformacional 3D (78 Gy).

- Mostró mejoría significativa en SV libre de progresión BQ a seis años (64% vs 70%). Y estos resultados fueron más importantes en pacientes con riesgo medio y alto.

RT IMRT (intensidad modulada): El paciente se debe inmovilizar para disminuir los errores de posicionamiento a escasos mm. Se realiza posteriormente una TAC. El dosimetrista y el radioterapeuta marcan en cortes de cada 3 mm los órganos de riesgo y los volúmenes blanco con lo cual el planificador, que es un software se logra confeccionar una imagen tridimensional donde se puede estudiar cómo administrar de la mejor forma la terapia, lo que permite disminuir de forma importante la irradiación hacia el recto y vejiga y que la mayor dosis se concentre a nivel de la lodge prostática o la glándula en pacientes no resecaados.



Los equipos nuevos cuentan con multi-láminas dinámicas que permiten controlar la intensidad del haz de radiación. IGRT (Image-guided Radiotherapy RT guiada por imagen): Se basa en tomar una imagen a diario antes de iniciar la irradiación lo que permite corregir el posicionamiento según el distinto llene vesical o rectal. Facilita la visualización realizar previamente la inserción de semillas de oro que se colocan bajo visión ecográfica.

Las complicaciones tipo 3 (complicaciones graves) con estas modalidades son menores al 5%

RADIOTERAPIA POST PRR ¿ADYUVANTE O RESCATE?

Cabe señalar que luego de una PRR el 30% de los pacientes presenta bordes positivos. Un tumor T3 tiene un riesgo de falla local y progresión bioquímica de 20-70% a los 5 años, y un 35% de los pacientes sometidos a cirugía presenta falla bioquímica a los 10 años.

¿Por qué el urólogo no solicita RT adyuvante? Está dado por múltiples factores como biología tumoral favorable en la mayoría de los casos, que el APE es una herramienta confiable para seguimiento y por temor a complicaciones (incontinencia).

Debemos recordar que por 1 cm³ de tumor existen 109 células cancerosas, que producen 3.6 ng/mL de APE. Por tanto 106-107 células no son detectables por APE!!

¿LOS MÁRGENES SON IMPORTANTES?

Los márgenes positivos son un factor importante a considerar ya que los pacientes tienen peores resultados de SV y recidiva a largo plazo, especialmente en pacientes pT3. Además la RT es el único tratamiento curativo cuando hay falla bioquímica

El estudio SWOG, mediante la randomización de 2 grupos (RT adyuvante vs observación) demostró una mejoría en la SV global a largo plazo a 10-15 años (p=0.023) y menor aparición de metástasis a distancia. Dentro de la randomización además 1/3 de los pacientes en observación terminaron en RT de rescate. El grupo que menos se favoreció fue el que presentaba gleason de bajo grado. Por otra parte existe mayor incidencia de complicaciones en el grupo que fue sometido a RT: Proctitis y sangrado rectal 3,3%; estenosis uretral 17,8%; incontinencia total 6,5%.

Estudio EORTC: Pacientes con RT adyuvante tienen mejor SV libre de progresión. El grupo que menos se favoreció fue el que presentó bordes negativos. No se reportó toxicidad tardía grado 4 (complicaciones graves).

La RT adyuvante es particularmente útil en pacientes con borde positivo o T3. Se necesita tratar a 3 pacientes para evitar 1 recurrencia.

Estudio alemán (ARO/AUO): Estudio más reciente, plantean que RT inmediata post PRR (6-12 sem), PT3 y con APE indetectable; mejoraría control Bq y riesgo de progresión. También concluyen que no hay beneficio en pacientes con bordes (-), pero sí lo hay en los otros grupos.

No deberíamos esperar una recidiva Bq para iniciar RT en bordes positivos. Pacientes que son enviados a RT con APE <0.2ng/mL logran una SV libre de recurrencia de un 64%. Mientras más alto el APE peores resultados! Dosis cercanas a los 70Gy son las mínimas para lograr un buen resultado.

LOS GRUPOS QUE SE BENEFICIAN CON RT ADYUVANTE:

- Márgenes (+)
- V seminales (+)
- Riesgo intermedio o alto
- Compromiso extracapsular/extraprostático

NO SE DEMUESTRA BENEFICIO EN:

- Bajo riesgo
- Márgenes (-)

RT ADYUVANTE VS RESCATE: CONCLUSIONES

- Pacientes que sean candidatos para manejo de cáncer prostático localizado con PRR, deben ser informados que ciertos hallazgos en la biopsia implican mayor riesgo de recurrencia, y podrían beneficiarse de tratamiento adicional con RT.
- En pacientes con estos hallazgos (VS +, Margenes + y extensión extraprostática), la RT adyuvante reduce el riesgo de recurrencia bioquímica, recurrencia local y progresión clínica; con la salvedad que el impacto en metástasis y sobrevida global no está establecido.
- La recurrencia Bioquímica (PSA) post quirúrgica está asociada a un alto riesgo de metástasis e incluso muerte por la enfermedad. Es por ello lo fundamental del seguimiento y terapias de rescate oportunas.
- Después de una PRR la recurrencia bioquímica se debe generalmente a una falla locoregional RT post operatoria (adyuvante o de rescate) pueden reducir el riesgo de progresión del APE, las metástasis a distancia, y mejorar la SV global y cáncer específica.
- La recurrencia Bioquímica se define como un APE detectable o en aumento post cirugía ≥ 0.2 ng/ml con un segundo nivel confirmatorio de igual o mayor valor. Considerar reetapificación en estos casos, considerando que el valor de las imágenes es limitado
- En caso de tumor palpable, realizar Bp si es posible. Si es positiva, se plantea RT en altas dosis (cercasas a los **80 Gy**)
- Al parecer la RT de rescate sería tan efectiva como la adyuvante al aplicarse precozmente. Si LN (+) podría haber un beneficio en la SV si se combina RT con supresión androgénica.
- La elección de los pacientes es fundamental, por ejemplo en un caso de un pT2 N0 con margen positivo focal, no se justificaría RT.
- Se deben tener en cuenta los efectos adverso de la RT a corto y mediano plazo: Urinarios, intestinales, función eréctil; así como los beneficios de controlar la recurrencia.

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE VEJIGA

El mejor tratamiento para Cáncer de vejiga musculoinvasor es la cistectomía radical. Existe un beneficio con QT neoadyuvante. El esquema de tratamiento (M-VAC o gemcitabina cisplatino) depende de las condiciones del paciente. La cistectomía radical tiene como objetivo el control pelviano, que en T2-3a alcanza un 85-95%, con una sobrevida a los 5 años de un 60-70%. Tumores T3b-4 alcanzan un control pelviano del 75-85% con sobrevida de 30-40%. La sobrevida, en definitiva, está dada por la posibilidad de metástasis. En casos de preservación vesical (rechazo o contraindicación quirúrgica) está indicada la terapia trimodal; cuya sobrevida a

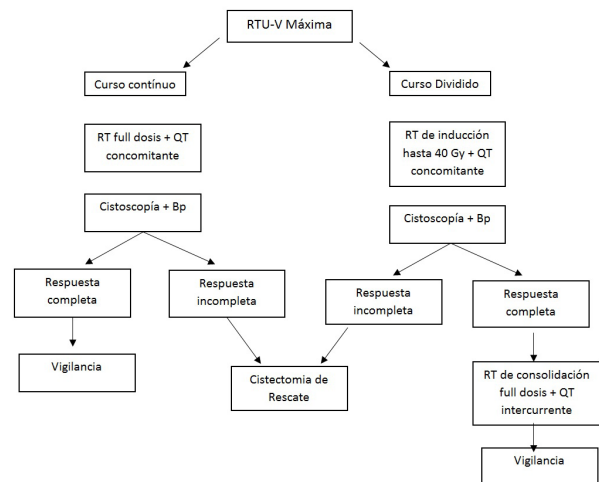
los 5 años, varía de un 45 a un 63% dependiendo del estudio. Al plantear un tratamiento conservador se debe considerar que existe la posibilidad de un 20-30% de requerir una cistectomía radical.

En relación a la calidad de vida en pacientes con terapia trimodal, la tasa de cistectomía por complicaciones asociadas a la terapia es entre un 0-1.6%.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO EN TERAPIA TRIMODAL

Por la dificultad de coordinar la cistoscopia en el intervalo de RT y QT, se utiliza frecuentemente el esquema contínuo con mayor frecuencia.

Se realiza una RT pelviana que incluye los linfonodos desde la bifurcación de la iliaca común hacia caudal, se puede irradiar la vejiga completa con un máximo de 60 Gy y luego una sobreimpresión sobre el tumor, que resulta difícil por la variedad de llenes vesicales.



Los criterios para plantear una terapia conservadora son:

- T2
- Sin HUN
- Sin Ca in situ
- Buen mapeo vesical

En pacientes cuidadosamente seleccionados.

RADIOTERAPIA EN SEMINOMA

Es el tumor sólido más frecuente en hombres de 20 a 35 años. En relación a la histología:

- 60% seminomas puros
- 30% no seminomas
- 10% tumores mixtos

El 80-85% están confinados al testículo al momento del diagnóstico. El 50% de los seminomas son detectados en etapa I, y en estos casos la terapia de elección es la VIGILANCIA.

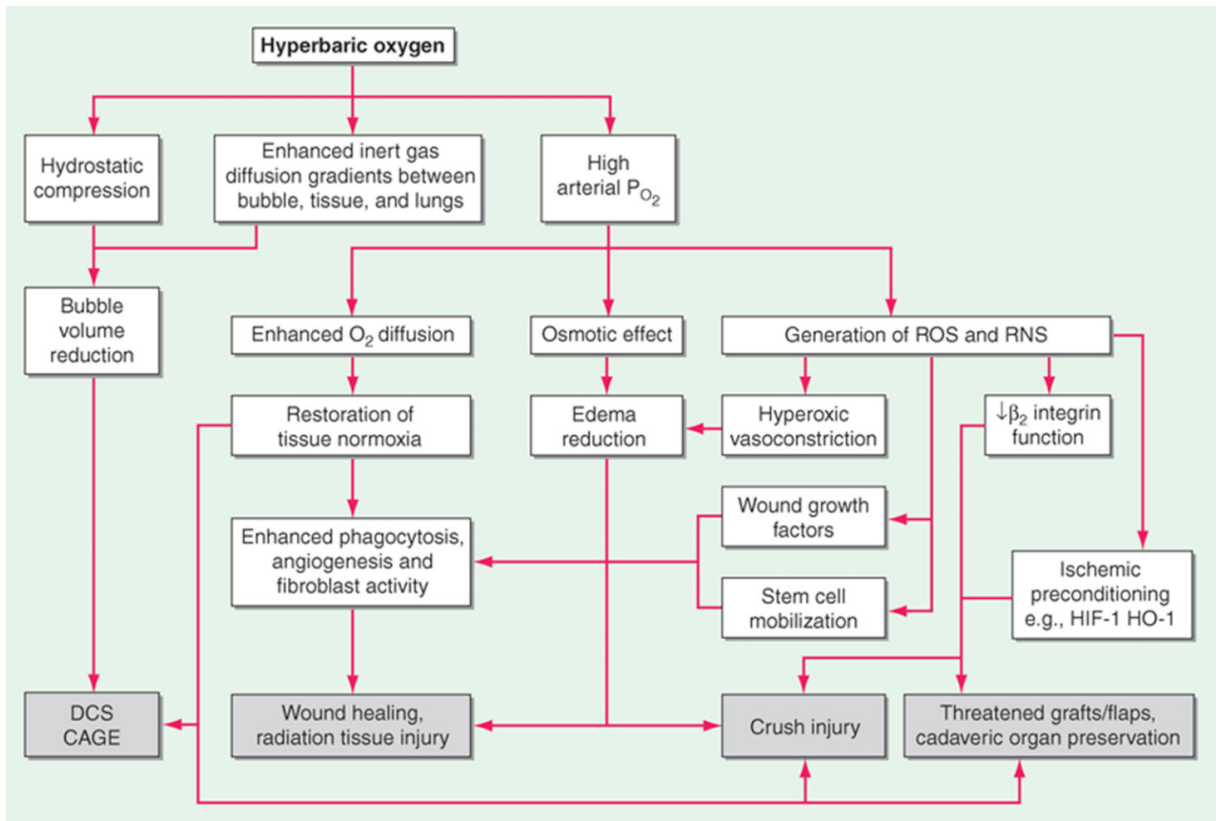
Como terapias de segunda elección se plantea Carboplatino por

1 ciclo (en pacientes con Factores de riesgo, se sobretratan incluso el 80% de los pacientes) ó RT. La RT en pacientes jóvenes tiene riesgo de primario secundario a RT aumentando el riesgo de un segundo cáncer a 40 años de 23% a 36%. En caso de escoger RT, se aplica en barra lumboaórtica y en dosis de 20 Gy (la menor dosis efectiva), logrando sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de un 97%. Con estas dosis se protege la medula espinal y en modalidad 3D se logra la mayor protección renal. En Seminoma etapa II, la RT es recomendable en adenopatías <2cm. Si bien las guías recomiendan hasta 5 cm, adenopatías > a 2cm tienden a tener recidivas en mediastino, por lo que se benefician mayormente de tratamiento sistémico. Se realiza un campo inicial de 20 Gy, con sobreimpresión en la adenopatía de 30 Gy.

MANEJO DE CISTITIS ACTÍNICA

El tratamiento de elección es la cámara hiperbárica, y debiese ser el de primera elección. El mecanismo de acción es mejorar la oxigenación de los tejidos con una mayor producción de radicales libres que activan diversas cascadas de señalización intracelular, que estimulan la liberación de distintas citoquinas que promueven la cicatrización (ver esquema adjunto). Deben ser 40 sesiones. Su uso está limitado por el costo y debe iniciarse precozmente.

Abreviaciones: RT: Radioterapia QT: Quimioterapia HT: Hormonoterapia Bp: Biopsia Bq: Bioquímica.



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.