

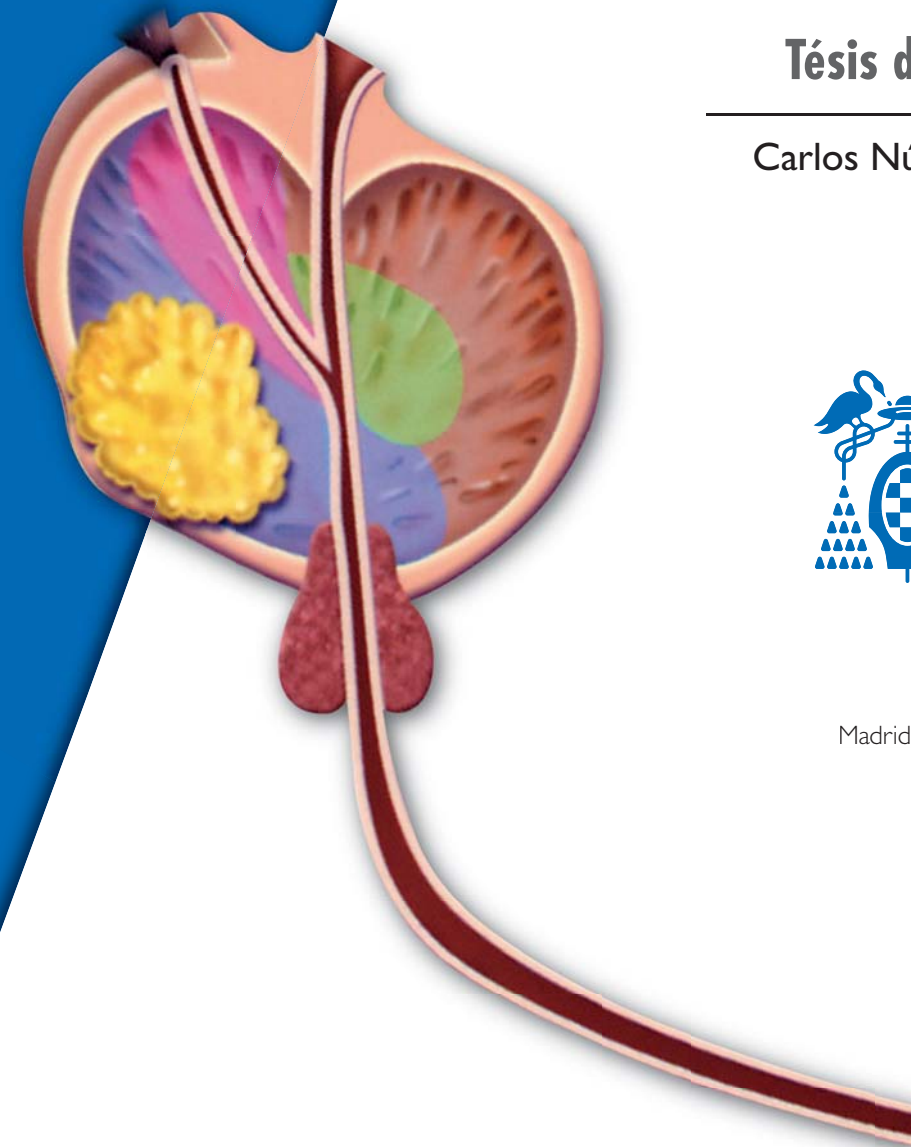
Variabilidad de la Práctica Clínica Urológica en el Cáncer de Próstata en España

Tesis doctoral

Carlos Núñez Mora



Madrid, 2012



TESIS DOCTORAL - Carlos Núñez Mora





D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Urología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá,
D. JAVIER ANGULO CUESTA, Profesora Asociado en Ciencias de la Salud del Área de Urología de la Universidad Europea de Madrid
Y
D. HUMBERTO VILLAVICENCIO MAVRICH, Director del Servicio de Urología de la Fundación Puigvert

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "VARIABILIDAD DE LA PRÁCTICA CLÍNICA UROLÓGICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA", realizado por **D. CARLOS NÚÑEZ MORA** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintiséis de marzo de dos mil doce.



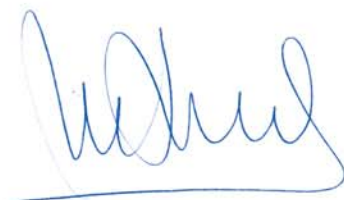


D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Urología y Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. Carlos Núñez Mora** titulado "VARIABILIDAD DE LA PRÁCTICA CLÍNICA UROLÓGICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintiséis de marzo de dos mil doce.







DEDICATORIAS

A Patricia, mi más leal compañera, amiga y mi más firme apoyo, con todo mi amor.

A mis hijos que justifican todo el esfuerzo, en especial a mi bebé, gracias a cuyas constantes atenciones este trabajo ha requerido más tiempo pero se ha realizado con renovadas ilusiones.







AGRADECIMIENTOS

A mi madre cuyo recuerdo me ayudó a progresar constantemente.

A mi padre por haberme educado en la cultura del esfuerzo y por haberme iniciado en la senda de la medicina.

A todos aquellos que me enseñaron Urología y en especial a Javier por su afecto e inestimable ayuda.

A la Asociación Española de Urología y a Abbott Laboratories S.A. , por haber avalado y financiado respectivamente, la realización de la encuesta nacional Uroquest.







Variabilidad de la Práctica Clínica Urológica en el Cáncer de Próstata en España



TESIS DOCTORAL

D. Carlos Núñez Mora

**Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Universidad de Alcalá**

DIRECTORES

**Manuel Sanchez Chapado
Javier Angulo Cuesta
Humberto Villavicencio Mavrich**





INDICE

- **I. ESTADO ACTUAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**
 - 1.1. Enfermedad localizada y/o localmente avanzada
 - 1.2. Enfermedad diseminada
 - 1.3. Recidiva bioquímica
 - 1.4. Enfermedad resistente a la castración
- **II. EL PROYECTO UROQUEST**
- **III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**
 - 3.1. Objetivo General
 - 3.2. Objetivos Específicos
- **IV. MATERIAL Y MÉTODO DE LA ENCUESTA**
 - 4.1. Diseño del Estudio
 - 4.2. Descripción de la Muestra
 - 4.3. Contenidos Objeto de Análisis
- **V. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**
 - 5.1. Datos Demográficos y Profesionales
 - 5.2. El Diagnóstico de la Enfermedad
 - 5.2.1. Aspectos Epidemiológicos
 - 5.2.2. Cribado Poblacional
 - 5.2.3. Uso de Derivados del PSA y Otros Marcadores
 - 5.2.4. Novedades en el Diagnóstico por Imagen
 - 5.2.5. Indicaciones y Técnica de Biopsia Prostática
 - 5.3. La Prevención de la Enfermedad
 - 5.3.1. Estrategias de Profilaxis Farmacológica
 - 5.3.2. Estrategias de Profilaxis Alimenticia

■ 5.4. La Consideración de la Calidad de Vida de los Pacientes

5.4.1. Esfera Sexual de los Pacientes

5.4.2. Continencia Asociada al Tratamiento

■ 5.5. El Tratamiento de la Enfermedad

5.5.1. Decisión Terapéutica en la Enfermedad Localizada

5.5.2. Prostatectomía Radical Laparoscópica y Robótica

5.5.3. Actitud ante el paciente con Recidiva Bioquímica

5.5.4. Consideración Actual del Papel del Bloqueo Hormonal

5.5.5. Tratamiento de la Enfermedad Hormono-refractaria

■ 5.6. Definición de Campos de Máximo Interés para el Profesional

■ VI. DISCUSIÓN

■ 6.1. La Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata (SNS)

■ 6.2. Las guía EAU cáncer de próstata, revisión 2011

■ 6.3. Desviaciones detectadas en la Encuesta UROQUEST

6.3.1. Respecto a las consideraciones diagnósticas

6.3.2. Respecto a las recomendaciones preventivas del proceso

6.3.3. Respecto a la apreciación de la calidad de vida

6.3.4. Respecto a las consideraciones terapéuticas

■ 6.4. Aplicabilidad Clínica de los Resultados obtenidos

■ 6.5. Identificación de necesidades y futuros campos de trabajo

■ VII. CONCLUSIONES



Variability of the urological clinical practice in prostate cancer in Spain

ABSTRACT

Objectives: Study the opinion of the Spanish urologists regarding the main points in the diagnosis, prevention, quality of life and treatment of prostate cancer.

Material and Methods: An anonymous questionnaire was administered to 290 specialists who represented the urological professional group involved in the management of prostate cancer in Spain. The following were considered in their definition: grade of professional experience, work setting, contractual relation with patient and academic character of the center. The statistical analysis was based on the study of relative frequencies for qualitative variables. The results were interpreted in 2009-10 and the final report of them was done in 2011.

Results: Response rate collected and correctly transcribed from the forms was 96.9% (n = 281). This accounts for 10-15% of the national group. Median age was 47.7 (29-69) years and 92% were men. Mean years of professional experience were 19.1 (1-43). Responses collected regarding 153 questions were analyzed. These dealt with: a) How the diagnosis of the disease was carried out in the setting of the surveyed; b) The opinions given on the disease prevention; c) Treatment of the localized treatment; d) Treatment of the advanced disease; and e) The definition of the fields of interest for the professional.

Conclusion: This survey showed important variability in some points of clinical practice in regards to the recommendations of the experts. It also shows the principal concerns of the professional, defines opportunities for training improvements and detects needs in the national urological group.





I. ESTADO ACTUAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en España, por delante incluso del cáncer de pulmón. Es responsable del 11% de todas las muertes por cáncer, aunque sólo el 20% de los hombres que lo padecen fallezcan por su causa. El progresivo envejecimiento de la población permite, además, prever un aumento de su presencia en el futuro próximo (1).

Su abordaje clínico se ha visto modificado en los últimos años debido a continuos avances relevantes que incluyen aspectos relativos a la quimioprevención, detección (marcadores biológicos moleculares, diagnóstico por imagen, biopsia...), minimización del impacto en la calidad de vida del paciente por la enfermedad y su tratamiento (sexualidad, continencia...), y a la cada vez más compleja toma de decisión entre las numerosas opciones terapéuticas disponibles (cirugía robótica, cirugía laparoscópica, radioterapia, tratamiento hormonal, quimioterapia,...) (2).

Este continuo desarrollo genera una creciente incertidumbre acerca de cuál es la población que debe ser incluida en los procedimientos de cribado (screening) o acerca de cómo se debe abordar eficientemente el diagnóstico y la estadificación tumoral del proceso, y especialmente sobre cómo optimizar el beneficio/riesgo de sus decisiones terapéuticas. En este sentido, resulta particularmente interesante conocer cómo se puede ofrecer al paciente todas las posibilidades terapéuticas actuales, preservando en lo posible su calidad de vida.

En este entorno sometido a continuas novedades científicas de interés, al urólogo le resulta cada vez más complejo mantener un nivel de conocimientos y competencias suficientemente actualizadas en su práctica clínica, de forma que se garantice a cada paciente una atención sanitaria adecuada a las últimas evidencias y alternativas disponibles. Por todo ello, nos guste o no, el abordaje real del cáncer de próstata en España en la actualidad está sometido a una importante variabilidad de criterios profesionales y de prácticas clínicas no bien evaluadas, cuya existencia merece una consideración especial y una profunda reflexión corporativa del colectivo urológico.

Anatómicamente la próstata está compuesta por diferentes regiones que incluyen zona periférica, zona de transición, zona central y estroma fibromuscular anterior. La localización del cáncer de próstata afecta en la mayor parte de los casos a la zona periférica (60-70%), seguido de la transicional (10-20%) y de la central (5%). Por el contrario, el crecimiento de la zona transicional es la responsable de la hiperplasia benigna de próstata. El nivel sérico de PSA y los



hallazgos del tacto rectal son las herramientas más importantes para sospechar cáncer de próstata (3). Así, ante un paciente con PSA $>4\text{ng/ml}$ y/o tacto rectal sospechoso, siempre que el resultado modifique nuestra actitud terapéutica, se debe descartar la enfermedad mediante la realización de biopsias de la próstata (4,5). Los principales factores de riesgo de cáncer de próstata son la edad (a mayor edad, mayor riesgo), la etnia (raza afroamericana) y los factores hereditarios (si un familiar de primer grado sufre la enfermedad el riesgo de padecerlo se duplica) (6).

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, se necesita llevar a cabo un estudio de extensión de la enfermedad. Entre estas pruebas destacan la ecografía transrectal, realizada generalmente en el momento de la biopsia, la gammagrafía ósea en busca de metástasis osteoblásticas (típicas de este tumor, pero no exclusivas) y el CT abdominopélvico o la RNM. Otras pruebas como el PET-CT o la RNM con espectroscopia y técnica de difusión también pueden resultar de gran utilidad en situaciones especiales (7,8). En general, las pruebas de imagen, el nivel de PSA y el grado de diferenciación arquitectural de la neoplasia medido mediante la escala de Gleason permiten clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, que pueden influir a la hora de escoger el tratamiento.

1.1. Enfermedad localizada y/o localmente avanzada

El tratamiento quirúrgico con intención curativa en el cáncer de próstata localizado es la prostatectomía radical, que consiste en la extracción completa de la glándula prostática desde el cuello vesical hasta la uretra, junto con las vesículas seminales proporcionando un margen adecuado de resección. En algunos casos este procedimiento se asocia a linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral. A día de hoy disponemos de abordajes abiertos y laparoscópicos. Dentro del abordaje abierto, la vía retropúbica es la más extendida (9). Las principales técnicas mínimamente invasivas son la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) y la prostatectomía asistida por robot o prostatectomía radical robótica (PRAR). Está indicada en los pacientes con enfermedad localizada que, además de asumir los riesgos derivados de la cirugía, tengan una esperanza de vida de más de diez años. La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) bien mediante laparoscopia clásica o asistida por robot presenta unos resultados oncológicos y funcionales comparables con la cirugía abierta a la vez que proporciona estancia hospitalaria y sangrado quirúrgico menor (10). Existen dos tipos de abordaje: el preperitoneal y el transperitoneal. Por razones de espacio y versatilidad a la hora de manejar los instrumentos de trabajo, el abordaje transperitoneal en la cirugía laparoscópica es el más difundido.



Se han descrito diferentes complicaciones intraoperatorias asociadas al procedimiento. La más habitual es la necesidad de transfusión de hemoderivados. Otras menos frecuentes son la presencia de lesiones viscerales (lesión vesical, ureteral, apertura de recto), fístula urinaria, fiebre, infección de la herida, hematoma o absceso pélvico. En cuanto a las complicaciones a largo plazo, las más frecuentes son la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y la estenosis de la anastomosis uretrovesical.

La linfadenectomía pélvica regional es un procedimiento reservado a pacientes con cáncer de próstata que presenten riesgo intermedio o alto de desarrollar enfermedad a distancia; es decir, pacientes con estadio cT2b-c,3a Gleason >7 y/o PSA >10ng/ml. El objetivo principal de la linfadenectomía es realizar una estadificación correcta de la enfermedad, con implicaciones a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Ahora bien, la linfadenectomía aumenta el número de complicaciones asociadas a la cirugía, por lo que su indicación debe individualizarse.

La radioterapia prostática externa se muestra como una opción de tratamiento para el cáncer de próstata que permite resultados similares a los de la cirugía en cuanto a supervivencia a largo plazo. La elección del tratamiento depende de varios factores como la extensión tumoral y otros factores pronósticos que incluyen la puntuación de Gleason, el valor basal de PSA, la edad y la comorbilidad del paciente (11). La radioterapia conformada en tres dimensiones (RTC3D) es el método de referencia. Requiere de CT y/o RNM para delimitar el volumen prostático a tratar. Las dosis administradas al paciente desde distintos ángulos se adapta al volumen de cada próstata, evitando la irradiación a zonas adyacentes y disminuyendo el porcentaje de error en la diana de tratamiento. Por ello, este método permite incrementar la dosis sin aumentar el riesgo de morbilidad. Actualmente se está incrementando el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que permite distribuir y aumentar la dosis de forma homogénea hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana respetando la dosis de tolerabilidad en los órganos de riesgo, mediante el empleo de haces de radiación que se dividen en múltiples segmentos que se pueden controlar de forma individual. La aplicación de IMRT consigue un alto porcentaje de supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 8 y 5 años en pacientes de riesgo bajo (85% y 98%), riesgo intermedio (76% y 85%) y riesgo alto (70% y 72%) (12,13).

En el tratamiento con radioterapia en los pacientes de bajo riesgo se emplean dosis de 74 Gy porque se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad es mayor en los pacientes que fueron sometidos a dosis de radiación



>72 Gy (14). En estos pacientes no es necesaria la irradiación de los ganglios linfáticos regionales, ni bloqueo hormonal concomitante. En los pacientes de riesgo intermedio se emplean dosis de irradiación de 76-81 Gy. El aumento de dosis aumenta la supervivencia a los 5 años y reduce el riesgo de recidiva bioquímica en los pacientes con estadio cT1c-T3 (14,15). La terapia combinada con radioterapia y tratamiento hormonal durante 6 meses, ha demostrado un aumento del 13% de la supervivencia global en un seguimiento de aproximadamente 8 años en los pacientes de riesgo intermedio (16). En los pacientes de alto riesgo el aumento de dosis de radioterapia (78-80 Gy o superior) resulta obligado para conseguir mejor supervivencia libre de recidiva bioquímica y clínica. En estos pacientes se recomienda la combinación de radioterapia y tratamiento hormonal neoadyuvante y adyuvante, durante un tiempo de 36 meses, lo que mejora la supervivencia global por cáncer de próstata (17). También resulta recomendable llevar a cabo la irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos.

Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado precisan también radioterapia combinada con tratamiento hormonal para reducir el riesgo de metástasis a distancia y disminuir el riesgo de recidiva local. Se recomienda también tratamiento hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante (18). En el cáncer de próstata de muy alto riesgo sin enfermedades concomitantes graves, en pacientes menores de 80 años, la radioterapia y el tratamiento hormonal adyuvante a largo plazo mejoran no solo la supervivencia global, sino también el control clínico y bioquímico de la enfermedad (19).

La radioterapia externa adyuvante postoperatoria es una opción a plantear en pacientes intervenidos con estadio pT3 o pacientes con márgenes positivos tras prostatectomía radical, porque ha demostrado mejorar la supervivencia global y la supervivencia sin enfermedad bioquímica y clínica (20). En los pacientes pT3 N0 con alto riesgo de fallo local (márgenes positivos y/o invasión de vesículas seminales) puede plantearse radioterapia inmediata tras la recuperación de la función urinaria o seguimiento con radioterapia de rescate si se confirma un PSA mayor de 0,5 ng/ml (21,22).

La toxicidad global por radioterapia se sucede en torno al 23% de los casos y comprende principalmente toxicidad genitourinaria, digestiva y edema de los miembros inferiores. Viene determinada por la dosis de radioterapia administrada a los órganos adyacentes y su volumen. La toxicidad rectal produce dolor con la defecación, hematoquecia, incontinencia fecal, diarrea crónica, sangrado, y en raros casos, ulceración, perforación y aparición de fístula en pacientes con tumores estadio T4 o con antecedentes de cirugía previa intestinal o enfermedad inflamatoria intestinal. La toxicidad urinaria tardía produce la aparición de cistitis



hemorrágica, incontinencia, contractura vesical y estenosis uretral. En pacientes sometidos a RTU de próstata es más frecuente la aparición de estenosis de uretra. La disfunción eréctil es menor en pacientes que reciben radioterapia que en los pacientes sometidos a cirugía (23). Hay un incremento del riesgo de padecer tumores de recto y vejiga en los pacientes que son sometidos a radioterapia por cáncer de próstata (24,25).

La braquiterapia transperineal es una técnica segura y eficaz que se puede realizar con anestesia general o raquídea y requiere menor tiempo de hospitalización. La radiación se administra en el interior de la próstata a través de inserción transperineal. Requiere una serie de criterios de pacientes idóneos para recibir este tipo de tratamiento, que incluyen estadio cT1b-2a N0 M0, puntuación de Gleason ≤ 6 , PSA inicial ≤ 10 ng/ml, afectación de los cilindros de biopsia por cáncer $\leq 50\%$, volumen prostático < 50 cc, IPSS ≤ 12 y Q_{máx} de 15 ml/sg. Los resultados de la braquiterapia muestran tasas de supervivencia libre de recurrencia de hasta el 85% a los 10 años (26,27). En los pacientes de riesgo intermedio y alto está indicada la administración de braquiterapia a altas dosis, con la combinación de radioterapia adyuvante en los pacientes de riesgo intermedio (28) y radioterapia y tratamiento hormonal en los pacientes de alto riesgo (29). Las complicaciones más frecuentes tras braquiterapia pueden ser retención urinaria (1,5%- 22%), proctitis (5%- 21%), disfunción eréctil progresiva (40% después de 3-5 años) e incontinencia urinaria (0-19%) (30). Los pacientes con antecedentes de RTU de próstata previa, volúmenes prostáticos elevados o importante sintomatología obstructiva (IPSS alto) presentan mayor riesgo de efectos secundarios.

La crioterapia emplea técnicas de congelación para provocar la muerte celular mediante desnaturalización de las proteínas, rotura de las membranas celulares, isquemia vascular y apoptosis. El proceso consiste en la introducción de crioagujas por vía transperineal bajo control ecográfico con sensores térmicos a nivel esfinteriano y rectal, y posteriormente se desarrollan dos ciclos de congelación y descongelación. Las principales indicaciones de crioterapia son pacientes con enfermedad órgano-confinada o con mínima extensión extracapsular y con esperanza de vida superior a 10 años, volumen prostático ≤ 40 cc, PSA < 20 ng/ml, Gleason < 7 .

Los estudios publicados hasta ahora muestran una supervivencia libre de enfermedad sin progresión bioquímica del 36-92% entre 1 y 7 años de seguimiento (31). Las tasas de supervivencia a 5 años son inferiores a las conseguidas con la cirugía en pacientes de bajo riesgo. No se dispone de resultados a largo plazo en cuanto a control del cáncer a 10-15 años, por lo que se debe informar de este



hecho a los pacientes que vayan a someterse a este procedimiento y tengan una esperanza de vida >10 años. Las principales complicaciones por crioterapia son disfunción eréctil, hasta en un 80% de los casos, incontinencia urinaria en el 4,4%, dolor pélvico en el 1,4% y retención urinaria en el 2% de los casos.

La ablación prostática mediante ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) es un método de gran interés teórico que aún se debe considerar en fase de desarrollo. Este procedimiento emplea ondas de ultrasonido, produciendo una necrosis coagulativa del tejido prostático y la destrucción de los tejidos tumorales. En un estudio reciente, se observó una eficacia de 17-57% en series retrospectivas de casos de recidiva post-radioterapia con una supervivencia libre de enfermedad sin progresión bioquímica de 57-66% a 5 años (32). Los efectos secundarios más frecuentes de los HIFU son la retención urinaria y la incontinencia urinaria de esfuerzo. Esta opción terapéutica mínimamente invasiva es un tratamiento experimental y todavía se encuentra en fase de investigación, por lo que parece obligado conocer el seguimiento a largo plazo para valorar correctamente los resultados funcionales y oncológicos de esta técnica.

El buen pronóstico global del cáncer de próstata localizado y el hecho de que con frecuencia se diagnostica en pacientes de edad avanzada permite plantear la vigilancia expectante como una opción terapéutica más, siempre que se plantee la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate ante la progresión de la enfermedad y de forma especial en casos con enfermedad de bajo riesgo. El problema real de esta opción consiste en definir de manera fiable los criterios de progresión que conllevarían a una actitud intervencionista basada en radioterapia o prostatectomía radical. Habitualmente se emplea el PSA (cada 3-6 meses) y el tacto rectal (cada 6-12 meses) y la biopsia prostática (cada 12-18 meses). El objetivo de repetir biopsia prostática es la detección de elementos emergentes de mayor grado (Gleason 4), aunque los criterios específicos no están bien definidos y precisan juicio clínico para decidir el momento de realizar radioterapia o prostatectomía radical (33). Existe cierto consenso para considerar que en los pacientes con expectativa de vida <10 años el seguimiento puede hacerse de forma menos intensa e incluso obviar las biopsias prostáticas repetidas en el seguimiento.

1.2. Enfermedad diseminada

La privación androgénica mediante realización de orquiectomía quirúrgica y administración de estrógenos demostraron a mediados del pasado siglo una respuesta favorable en pacientes con cáncer de próstata (34). Esto se debe a que



las células de la próstata dependen de los andrógenos para crecer, proliferar y llevar a cabo su función. En ausencia de este estímulo hormonal sufren fenómenos apoptóticos que implican la involución de la enfermedad. El eje hipotálamo-hipofisario, a través de la LHRH estimula la LH que en las células de Leydig aumenta la producción de testosterona. El enzima 5- α -reductasa convierte a nivel periférico la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), con una acción 10 veces más potente que la testosterona. El eje hipotálamo-hipofisario se regula mediante *feedback* negativo por los niveles de andrógenos. La privación androgénica puede conseguirse suprimiendo la secreción a nivel del testículo quirúrgicamente o mediante el empleo de fármacos que potencian el *feedback* negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario-testicular (análogos de Lh-RH) o que inhiben la acción de los andrógenos sobre sus receptores (antiandrógenos). En los pacientes que reciben agonistas de LH-RH se produce un efecto llamarada con elevación de LH sérica, por lo que se recomienda la administración simultánea de antiandrógenos al menos durante 7 días para disminuir la unión del ligando al receptor de andrógenos. El uso combinado de ambas terapias a largo plazo se conoce como bloqueo androgénico completo (BAC). En la actualidad ningún estudio prospectivo ha mostrado mejora en la supervivencia asociada al empleo de BAC sobre agonista de LH-RH; no obstante, existe un metaanálisis que sugiere que añadir bicalutamida podría propocionar una mejora relativa en la supervivencia global del 5-20% sobre la monoterapia con análogos LH-RH (35). Por ello, ante la ausencia de evidencia prospectiva específica en este punto debiera balancearse el riesgo/beneficio puesto que la terapia de combinación añade un elevado coste y efectos adversos adicionales.

La terapia hormonal en el cáncer de próstata avanzado retrasa la progresión, puede prevenir algunas complicaciones y amortigua la sintomatología secundaria a la progresión. Las indicaciones para el uso de terapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata son múltiples e incluyen pacientes con enfermedad metastática, pacientes con ganglios positivos y pacientes con enfermedad localmente avanzada. El objetivo es la disminución de los niveles circulantes de testosterona y de DHT, lo que produce una mejora objetiva y un alivio sintomático en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata avanzado (36). El nivel de castración clásicamente se ha definido como un nivel de testosterona < 50 ng/ml, aunque actualmente se aconseja conseguir niveles <0,15 ng/ml (37).

La orquiectomía bilateral es el procedimiento clásico para obtener de forma rápida y eficaz unos niveles de testosterona mínimos. En los últimos años esta técnica ha caído en desuso por el impacto psicológico que tiene



sobre los pacientes, por ser un tratamiento irreversible y porque el cáncer de próstata cada vez más se diagnostica en estadios más precoces (38).

Los estrógenos producen inhibición de la secreción de LHRH, inactivación de las células de Leydig, inactivación de andrógenos y en estudios *in vitro* toxicidad directa sobre las células prostáticas. El estrógeno más utilizado es el dietilbestrol cuyo empleo tuvo una eficacia comparable con la orquiectomía bilateral (39). Dejó de usarse por cardiotoxicidad y por la formación de metabolitos pro-trombóticos como consecuencia del primer paso hepático. La administración intravenosa del fármaco junto con fármacos cardioprotectores podría evitar estas complicaciones, pero francamente esta opción está fuera del armamentario actual de rutina.

Los análogos de la LHRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina) son péptidos cortos que se administran en formato inyectable a diferentes dosis, lo que permite administraciones periódicas que varían entre formato mensual y semestral, produciendo una disminución en los niveles de testosterona en 2-4 semanas (40). La liberación mantenida semestral es la que ha alcanzado más popularidad y constituye el tratamiento más empleado en el cáncer de próstata avanzado. Su mecanismo de acción consiste en disminuir los niveles de LH y FSH circulantes. Entre los efectos adversos de la privación androgénica destacan osteoporosis, riesgo aumentado de fracturas, obesidad, resistencia insulínica, alteraciones del perfil lipídico y riesgo aumentado de diabetes y de enfermedad cardiovascular (41). El efecto secundario más serio en pacientes con enfermedad avanzada es el fenómeno llamado liberación brusca de LH, que consiste en dolor óseo intenso, fallo renal agudo y estado de hipercoagulación con eventos cardiovasculares asociados. La asociación temporal de un antiandrógeno periférico evita este riesgo. Se han investigado también antagonistas de LH-RH, para conseguir la unión irreversible a LHRH y disminuir los niveles de LH, FSH, y testosterona; pero este tipo de terapias se encuentran en fase de desarrollo. La terapia de privación de andrógenos intermitente puede reducir los efectos adversos del tratamiento hormonal sin alterar significativamente la supervivencia si se compara con hormonoterapia continua. Por otro lado, en los pacientes con privación androgénica resulta conveniente el despistaje y prevención de osteoporosis.

Los pacientes que no consiguen una supresión adecuada de testosterona con la castración médica o quirúrgica pueden recibir manipulaciones hormonales adicionales con estrógenos, antiandrógenos o esteroides. Los antiandrógenos se unen al receptor de andrógenos compitiendo con la testosterona y la DHT. En función de su composición química se dividen en antiandrógenos esteroideos



(acetato de ciproterona y megestrol) y no esteroideos (bicalutamida, flutamida y nilutamida). Actúan principalmente inhibiendo el efecto de los andrógenos a nivel de la glándula suprarrenal y pueden producir alteraciones en la función hepática. La monoterapia con antiandrógenos es menos eficaz que la castración o la monoterapia con análogos LH-RH (42).

La recidiva de la enfermedad tras recibir tratamiento con intención curativa se define a partir de los valores de PSA, aunque el nivel que define la recidiva varía en función del tratamiento primario. En pacientes intervenidos la recidiva bioquímica se define como PSA de 0,2 ng/ml (43). En el caso de la radioterapia se define como un aumento de 2ng/ml sobre el PSA nadir, que es el menor valor de PSA alcanzado tras el tratamiento (44). El siguiente paso consiste en determinar si la recidiva bioquímica señala una recaída a nivel local o a distancia. Para ello será útil determinar el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT), el tacto rectal y a veces pruebas de imagen como la gammagrafía ósea, el CT, la RMN o el PET-CT.

1.3. Recidiva bioquímica

En aquellos pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía existen varias alternativas de tratamiento. Además de ofrecer la posibilidad de vigilancia, se han empleado otras medidas como la radioterapia del lecho prostático, el bloqueo androgénico completo (BAC), la privación androgénica intermitente, la combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5- α -reductasa o la quimioterapia. En los pacientes con enfermedad localizada, la radiación del lecho prostático con dosis de 64-66 Gy en pacientes con PSA <0,5 ng/ml ha demostrado una mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión bioquímica (45). La terapia hormonal ha demostrado retrasar la progresión en estos pacientes y está particularmente indicada en aquellos con peor pronóstico (tiempo de duplicación de PSA <12 meses y/o Gleason 8-10). El empleo de dutasteride oral diario ha sido objeto del ensayo clínico ARTS con resultados muy prometedores que serán en breve comunicados. Los pacientes con recidiva bioquímica tras radioterapia por fracaso local; es decir, con biopsia de próstata que confirme la recidiva local y con ausencia de hallazgos de enfermedad a distancia pueden ser tratados mediante prostatectomía radical de rescate, aunque otras opciones de tratamiento local como crioterapia, braquiterapia o HIFU también pueden plantearse. La prostatectomía radical de rescate es una opción válida que ha demostrado tasas de supervivencia global y cáncer específica del 60-66% y 70-75%, respectivamente (46,47). Está especialmente indicada en pacientes con PSA < 10ng/ml, Gleason \leq 7 y un PSA-DT >12 meses. Las tasas de complicaciones son superiores a las descritas tras la realización de prostatectomía radical primaria.



1.1. Enfermedad resistente a la castración

El término cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) agrupa a los pacientes que a pesar de estar sometidos a bloqueo hormonal sufren una progresión de la enfermedad tumoral, bien en base al aumento de PSA o a la progresión de la enfermedad metastásica por métodos de imagen (48). Debido al grupo heterogéneo de pacientes que abarca este concepto, la supervivencia media de estos pacientes es muy variable, notoriamente mayor en los que presentan aumento del PSA que los que presenten metástasis.

La primera medida que debe realizarse ante un paciente bajo tratamiento hormonal que progrese es asegurar que los niveles de testosterona se encuentran en niveles de castración. Una vez confirmado, existen una serie de maniobras hormonales secundarias como son la retirada o introducción de fármacos antiandrógenos, empleo de agentes supresores adrenales (ketoconazol y corticoides), terapia con estrógenos o nuevas líneas de investigación (MDV3100, acetato de abiraterona) (49-52). Estas estrategias suelen conseguir una situación de estabilización de la enfermedad con escasa efectividad clínica. La quimioterapia sistémica con docetaxel y cabazitaxel, la inmunoterapia con sipuleucel-T y el acetato de abiraterona son las opciones farmacológicas que han demostrado mejora en la supervivencia global en pacientes que precisan tratamiento sistémico de rescate por cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Un ensayo clínico en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración comparó la administración de mitoxantrona y prednisona frente a prednisona sola y demostró alivio del dolor en el brazo de los pacientes que recibían mitoxantrona (53). Posteriormente el estudio TAX 327 demostró que la terapia con docetaxel y prednisona frente a mitoxantrona, mejoraba de forma significativa la supervivencia, la calidad de vida, el dolor y la necesidad de analgesia (54). El docetaxel en dosis de 75mg/m² cada 3 semanas es por ello el fármaco de elección en pacientes con CPRC metastásico.

La definición de progresión en los pacientes con CPRC metastásico no está bien definida. Se han publicado diferentes factores pronósticos que ayuden a clasificar a los pacientes en grupos de riesgo para poder elegir entre las diferentes terapias disponibles la más adecuada para un paciente concreto. Por otro lado, el retratamiento con docetaxel y el empleo en segunda línea de otros agentes citostáticos habitualmente empleados antes del advenimiento de docetaxel (mitoxantrona, ciclofosfamida, carboplatino, satraplatino, etopósido y fosfato de estramustina) tienen una respuesta poco predecible y no han demostrado mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes. Se está investigando activamente el



empleo de inhibidores de angiogénesis (sunitinib y sorafenib) y nuevos fármacos en esta situación clínica de respuesta fallida a docetaxel. De hecho, en la actualidad diferentes ensayos clínicos sobre nuevas líneas de terapia abren el horizonte terapéutico del CPRC metastático. Entre ellos destacan los ensayos clínicos llevados a cabo con el citostático cabazitaxel, con nuevas terapias hormonales como el acetato de abiraterona y el MDV3100, y con los degradadores selectivos del receptor androgénico (SARDS).

Cabazitaxel es un taxano semisintético con actividad antitumoral que ha demostrado tener una potencia similar al docetaxel (55). El estudio TROPIC que compara cabazitaxel frente a mitoxantrona demostrando que cabazitaxel mejora significativa en la supervivencia (15 vs 12,7 meses), reduce el riesgo de muerte (30%) y mejora la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta basada en la evolución del PSA. Estos beneficios se mantenían también en los pacientes que habían progresado tras recibir terapia con docetaxel (56).

La sobreexpresión del citocromo P-450c17 (CYP17) participa en el fenómeno de escape al bloqueo hormonal en los pacientes con cáncer de próstata al tratarse de un enzima fundamental para la síntesis androgénica a nivel tumoral, prostático y suprarrenal. El acetato de abiraterona bloquea la síntesis extragonadal de andrógenos al inhibir la CYP17- α -hidroxilasa y la CYP-20-*liasa*. Los resultados de un estudio multicéntrico fase III en pacientes que han progresado tras terapia con docetaxel que compara abiraterona y prednisona frente a placebo y prednisona (57) demuestran que abiraterona mejora significativamente la supervivencia (14,8 vs 10,9 meses) y reduce el riesgo de muerte (35%) con respecto a placebo. También demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión teniendo en cuenta tanto criterios de PSA como hallazgos radiológicos.

MDV3100 (Medivation) actúa bloqueando el paso del receptor androgénico al núcleo, inhibiendo así su acción. El estudio en fase III (AFFIRM) en pacientes con progresión tras terapia con docetaxel ha demostrado un incremento significativo de la supervivencia (58), por lo que este fármaco constituye una de las esperanzas más prometedoras para el tratamiento futuro del cáncer de próstata.

No debemos olvidar tampoco el desarrollo de dianas terapéuticas dirigidas al tratamiento paliativo de los síntomas derivados de las metástasis. El objetivo de estos tratamientos consiste en conseguir un beneficio sintomático con un perfil de efectos secundarios tolerable. El ácido zoledrónico es un bifosfonato de uso IV cada 3-4 semanas, con ajuste de función renal, que consigue la disminución de eventos relacionados con el esqueleto si se compara con placebo (33% vs





44%) (59). La puesta al día del estudio a 24 meses mostró también un retraso en el tiempo medio hasta el primer evento óseo con ácido zoledrónico (488 vs 321 días) (60). No se ha detectado diferencia en términos de supervivencia. Se desconoce si otros bifosfonatos pueden ser o no efectivos en la prevención de complicaciones esqueléticas relacionadas con la enfermedad. Denosumab, anticuerpo monoclonal contra RANK-L, administrado de forma subcutánea cada 4 semanas mejora incluso los resultados de ácido zoledrónico (61). No precisa ajuste de dosis a la función renal, aunque el riesgo de hipocalcemia severa aumenta cuando el aclaramiento de creatinina es <60 ml/min. Se recomienda su administración junto con calcio y vitamina D.



II. EL PROYECTO UROQUEST

Con el fin de explorar el perfil de competencias profesionales y de hábitos clínicos en el manejo del cáncer de próstata en la práctica habitual urológica, y de identificar posibles oportunidades de mejora en este ámbito (divulgación, formación, capacitación, dotación instrumental, optimización de la relación médico-paciente), se plantea de manera prospectiva este estudio observacional, respaldado desde la Asociación Española de Urología (AEU) y realizado con el soporte administrativo de Luzán5 SA y el respaldo económico de Abbott Industries SA, España. Se trata de una encuesta planteada a una porción representativa del colectivo urológico actual en nuestro país, que aborda los aspectos más controvertidos de la enfermedad, así como las evidencias más novedosas o las prácticas más sujetas a variabilidad en el abordaje del cáncer de próstata. Un número importante de urólogos que trabajan en diferentes ámbitos y que representan así los entornos reales de la medicina de nuestro país (privados, públicos, académicos, de referencia, comarcales, ambulatorios), distribuidos de forma equitativa según las distintas autonomías, constituyen la base principal de este trabajo.

La hipótesis fundamental de este trabajo plantea que es posible analizar toda la variabilidad inherente a dicho comportamiento. Así, a la luz de las Guías de Práctica Clínica más actuales en el tema (2011 EAU Guidelines on Prostate Cancer, Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento de Cáncer de Próstata en el SNS) (62-64), se identificará la desviación y los principales puntos problema en la estandarización de resultados respecto a: I. La evaluación clínica del proceso; II. Los aspectos de prevención, III. Los esfuerzos sanitarios dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes; IV. Los aspectos terapéuticos de las distintas fases de la enfermedad.

El análisis de la variabilidad puede venir determinado, bien por desconocimiento de las recomendaciones oficiales o porque los profesionales implicados en el análisis de las opiniones y pareceres no estén de acuerdo con las líneas teóricas admitidas y recomendadas en los documentos empleados como referencia. Así, de existir desviaciones en los diferentes campos evaluados se analizará su magnitud con intención de definir oportunidades de mejora y, en lo posible, analizar las necesidades de mejora en el colectivo urológico nacional representado por los encuestados.



III. OBJETIVOS

El proyecto Uroquest (Variabilidad de la Práctica Clínica Urológica en el Cáncer de Próstata en España) plantea, por tanto, un objetivo general y varios objetivos específicos.

3.1. Objetivo General

El objetivo general del estudio se centra en describir la variabilidad de criterio profesional y de práctica clínica en el abordaje del cáncer de próstata en España, a través de la información y las opiniones facilitadas por los urólogos que habitualmente diagnostican y tratan esta enfermedad sobre sus hábitos clínicos rutinarios.

3.2. Objetivos Específicos

Los objetivos concretos planteados en este estudio son:

- Describir el grado de desarrollo y uso actual en España de algunas técnicas y la difusión del conocimiento, centradas en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del cáncer de próstata.
- Analizar si estas técnicas y conocimientos resultan o no controvertidas si se analizan respecto a los criterios teóricos determinados en la Guía Clínica de la Asociación Europea de Urología y/o en la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud.
- Evaluar las oportunidades de mejora en las estrategias que favorecen la Calidad de Vida de los pacientes con cáncer de próstata, y el papel del especialista en esta tarea.
- Identificar el perfil de centros y especialistas asociados a prácticas concretas.
- Describir las opiniones personales (basadas en criterios, expectativas y preferencias profesionales) de los especialistas encuestados sobre dichas técnicas.
- Identificar posibles necesidades formativas y/o carencias de dotación teórica que tiene el urólogo español para optimizar el abordaje clínico del cáncer de próstata.
- Plantear líneas de trabajo para desarrollar en el futuro acciones dirigidas a atender las necesidades formativas de los urólogos que diagnostican y tratan esta enfermedad.



IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional, de carácter descriptivo y transversal, a través de una encuesta auto-cumplimentada por un grupo de urólogos españoles en ejercicio involucrados habitualmente en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en su entorno asistencial. Dicha encuesta se llevó a cabo entre marzo y julio de 2008.

El cuestionario empleado para identificar la variabilidad descrita se basó en una encuesta estructurada que planteaba 137 elementos o preguntas directas. Para garantizar la pertinencia de las preguntas y la objetividad de las respuestas, dicho cuestionario se ha sometido a la consideración de un grupo de especialistas en la materia, varios de ellos actuales firmantes de este manuscrito, que definieron las preguntas definitivas y claves del cuestionario final.

Los especialistas participantes en la realización de las encuestas lo hicieron de manera voluntaria, anónima, reconocida y remunerada.

Todas las preguntas se llevaron a cabo de forma directa; intentando en lo posible que las respuestas fuesen dicotómicas, lo que sucedió en 85 preguntas (62% del cuestionario). Sólo 3 preguntas (2,2% del cuestionario) tuvieron más de 4 posibles respuestas, reduciéndose así en lo posible la dispersión en el análisis de las respuestas.

La totalidad de las preguntas se estructuraron en 14 apartados temáticos concretos. Al finalizar cada uno de estos grupos temáticos se preguntó acerca del grado de interés que el profesional tendría en profundizar en el tema. De esta forma se obtiene un panel comparativo que distingue el interés relativo para cada grupo temático, comparándose los rangos de respuesta y los intervalos de confianza de la misma.

Se establecen así diferencias relativas entre algunos temas que puedan ser interpretados como de mayor o menor interés para los especialistas encuestados, reflejo del interés del colectivo urológico nacional. Este tipo de comparación será de utilidad para redirigir los esfuerzos formativos en el futuro y para poder concretar acciones puntuales en los principales temas que interesen al colectivo urológico.



4.2. Descripción de la muestra

La población diana sobre la que se analizan los resultados globales de la investigación fue seleccionada por la Unidad de Investigación Clínica del grupo Luzán5 SA. Representa de alguna forma el total del colectivo profesional urológico involucrado habitualmente en el abordaje clínico del cáncer de próstata en España y representa las distintas características y ámbitos de la profesión.

En la definición de la población evaluada se tuvo en cuenta el grado de experiencia profesional, el ámbito de trabajo (hospitalario y extrahospitalario), la relación contractual con el paciente (medicina pública y privada), y también el carácter académico del centro.

Se trata de una muestra estatal llevada a cabo sobre 290 especialistas en Urología, estratificada por Comunidades Autónomas. Dicha muestra permite efectuar las estimaciones principales del estudio con una precisión suficiente; asumiéndose un error máximo de $\pm 5,8\%$, para un intervalo de confianza del 95% y supuestas las condiciones más desfavorables de distribución de respuestas a variables dicotómicas de encuesta ($p=q=0,5$). Este tamaño de muestra permite mantener potencia suficiente para ensayar distintos análisis secundarios comparativos que puedan resultar de interés, como por ejemplo la opinión de especialistas hospitalarios frente a los extrahospitalarios, o de aquellos que trabajan en centros públicos frente a los que ejercen la profesión en centros privados o de financiación mixta; así como entre urólogos que trabajan en diferentes Comunidades Autónomas. La tasa de respuesta recogida y correctamente transcrita de los formularios en papel ha sido del 96,9%, lo que supone una excelente colaboración y una muy buena aceptación de la encuesta por parte del profesional. Se presentan así las respuestas emitidas por 281 especialistas.

4.3. Contenidos objeto de análisis

Los puntos recogidos en la base de datos han sido consensuados tras un proceso de revisión por pares según definición de un Comité Científico del proyecto compuesto por cuatro especialistas cualificados. Esta encuesta recoge 14 apartados conceptuales, que se recogen en tres apartados diferentes de preguntas: I. Diagnóstico-Evaluación; II. Prevención-Calidad de Vida; III. Terapéutica (Tabla I).



TABLA I

Secciones y apartados en los que se divide la Encuesta Uroquest

SECCIÓN I: DIAGNÓSTICO-EVALUACIÓN

1. Datos acerca de la epidemiología en nuestro país del cáncer de próstata.
2. Conveniencia de los programas de cribado basados en PSA y cuándo solicitar el PSA.
3. Novedades en el diagnóstico molecular del cáncer de próstata.
4. Novedades en el diagnóstico por imagen del cáncer de próstata.
5. La mejor manera de llevar a cabo la biopsia prostática.

SECCIÓN II: PREVENCIÓN-CALIDAD DE VIDA

6. Estrategias de quimioprofilaxis.
7. Vida sexual de los pacientes que padecen la enfermedad.

SECCIÓN III: TERAPÉUTICA

9. Dilema acerca de la decisión terapéutica para la enfermedad localizada.
10. Papel actual de la prostatectomía radical laparoscópica.
11. Papel actual de la prostatectomía radical robótica.
12. Actitud ante el paciente con fracaso bioquímico.
13. Papel actual del bloqueo hormonal.
14. Desarrollo de nuevas terapias.



V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se llevará a cabo un análisis detallado que incluye descripción de las variables cualitativas mediante el cálculo de distribución de frecuencias relativas (porcentaje) de cada opción de respuesta con sus intervalos de confianza al 95%, y de las variables cuantitativas mediante las medidas de centralización y dispersión al uso (media y desviación típica). Se emplea como estimador la mediana y algunos indicadores de posición característicos (cuartiles, rango intercuartílico y valores adyacentes superior e inferior) en los casos de dispersión amplia o atípica de los datos. Se efectúa, asimismo, la correspondiente representación gráfica de cada ítem del cuestionario.

Mediante las pruebas estadísticas apropiadas a cada caso (χ^2 , t de Student, análisis de la varianza o sus equivalentes no paramétricas) y modelos de regresión logística multivariante, se analiza la posible asociación de las características personales o profesionales de los participantes (edad, ámbito asistencial, experiencia profesional...), con sus respuestas en la encuesta.

Los cuestionarios preparados recogen opiniones del colectivo participante sobre su práctica profesional, información que en ningún caso se vincula a pacientes concretos. Tampoco se recogerá ninguna información referente a la identidad de pacientes o sus patologías. Los datos sobre opiniones y actitudes profesionales recogidos en las encuestas se procesarán de manera anónima, disociándose de la identidad de cada investigador mediante un código numérico no vinculado a una persona concreta identificable. Los datos de los encuestados se tratarán según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos, de 13 de diciembre.

5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y PROFESIONALES

La procedencia autonómica de los 281 especialistas encuestados fue diversa y global; distribuyéndose las encuestas por Comunidades Autónomas de la siguiente forma: Cataluña 54 (19,2%), Madrid 32 (11,4%), Comunidad valenciana 28 (10%), Andalucía 27 (9,6%), Galicia 25 (8,9%), Castilla y León 20 (7,1%), Euskadi 16 (5,7%), Castilla-La Mancha 14 (5%), Asturias 11 (3,9%), Aragón 10 (3,6%), Extremadura 9 (3,2%), Baleares 8 (2,8%), Murcia 8 (2,8%), Canarias 8 (2,8%), Cantabria 4 (1,4%), La Rioja 4 (1,4%) y Navarra 3 (1,1%).

Sobre el total de los 281 urólogos encuestados cuya información se recogió apropiadamente, 258 especialistas fueron hombres (91,8%) y 23 mujeres (8,2%). La edad media de los especialistas fue 46,9 años (DS 9,6;



mediana 47; rango 29-69). La distribución por grupos de edad fue homogénea y se presenta en la Figura 1. No todos los encuestados contestaron todas las preguntas, extrapoliándose los resultados para cada pregunta específica al 100% teórico.

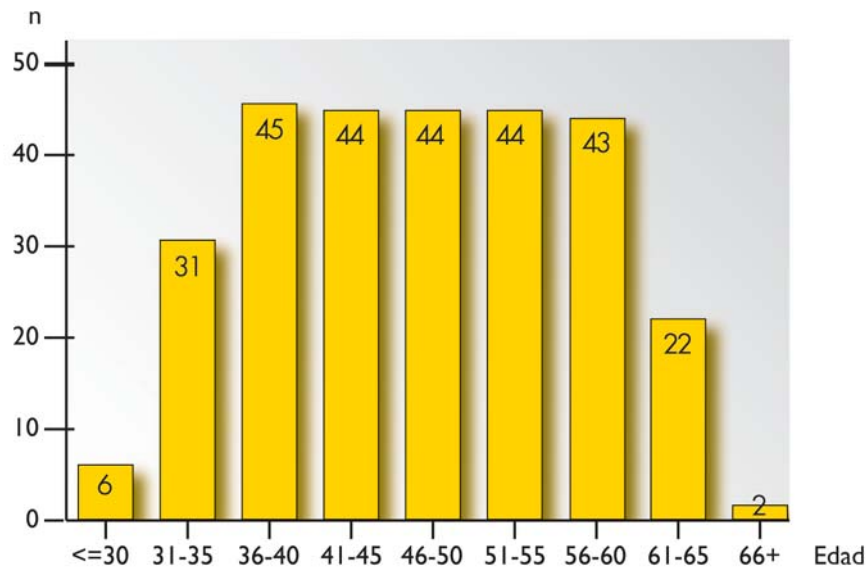


Figura 1. Distribución de edad de los especialistas encuestados

La edad del grupo de mujeres fue menor (mediana 39, rango 29-54) que la de los varones (mediana 48, rango 29-69), como resulta lógico puesto que este dato refleja la incorporación más reciente de la mujer al colectivo urológico. Desde el punto de vista del análisis de la experiencia, el tiempo medio de ejercicio de los especialistas encuestados fue 19,1 años (DE 9,5; mediana 18, rango 1-43).

Por otro lado, respecto al tipo de práctica médica, 127 facultativos (45,3%) trabajaban en un entorno asistencial de primer nivel (consulta de centro ambulatorio u hospital comarcal) y 154 (54,7%) lo hacían en un centro especializado (hospital secundario).

Respecto al tipo de ejercicio, 115 (40,9%) trabajaban exclusivamente para un modelo de sanidad pública, 10 (3,6%) para un modelo de sanidad exclusivamente privado y 156 (55,5%) para ambos ejerciendo en un entorno mixto.



5.2. EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

En esta sección se tratarán aspectos epidemiológicos, pertinencia del cribado poblacional, datos acerca del empleo de PSA y de otros marcadores, datos acerca de diversos estudios de diagnóstico por imagen y, finalmente, indicación y maneras de llevar a cabo la biopsia prostática.

5.2.1. Aspectos Epidemiológicos

Los primeros datos técnicos reflejados en la encuesta se centran en los aspectos epidemiológicos de la enfermedad en nuestro país dirigidos a la disponibilidad de datos y en cómo considera el colectivo urológico considera los datos disponibles. Así, el 64,4% de los encuestados consideró que los datos acerca de incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en nuestro entorno deben interpretarse como fiables, y una proporción tan elevada como el 97,9% asumió que cabe la posibilidad de mejorar el registro actualmente disponible.

En este mismo sentido, teniendo en cuenta no la opinión sino los hechos objetivos, solamente el 37,8% de los profesionales admitió llevar a cabo en su hospital algún registro de nuevos casos en el área que atiende. Por otro lado, el 64,2% conocía la existencia de algún registro de cáncer de próstata en la Comunidad Autónoma en la que trabaja.

Respecto a este punto en particular, cuando los datos se analizan para las diferentes Comunidades Autónomas, existe gran variabilidad, pero se registran Comunidades en las que un elevado número de los encuestados refieren la existencia de registros de cáncer de próstata como Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid y Navarra. En otras Comunidades como Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha o La Rioja sólo una proporción muy pequeña de encuestados refiere la existencia de este tipo de registros. Finalmente, en el resto de las Comunidades una proporción intermedia de encuestados refiere la presencia de registros (Castilla y León, Comunidad Valenciana, Euskadi y Murcia). La dispersión de los datos acerca de si los encuestados conocen la existencia de estos registros es tan grande que hace pensar en que realmente debe existir una gran variabilidad al respecto.

5.2.2. Cribado Poblacional

El siguiente aspecto reflejado en la encuesta fue la opinión de los especialistas encuestados acerca de los programas de cribado poblacional



basados en el PSA y la situación real del cribado en su entorno concreto. Así, el 49,6 % de los profesionales consideró que es necesario llevar a cabo un cribado sistemático del cáncer de próstata. De hecho, el 65,5% de ellos consideró que la realización sistemática de PSA puede reducir la mortalidad de la enfermedad. Ahora bien, el 71,1% está de acuerdo en no practicar PSA de manera rutinario a las personas mayores. Analizando los intervalos de confianza del 95% por respuestas obtenidas, observamos cómo a pesar de la aceptación elevada de que los programas de cribado basados en el PSA reducen la mortalidad de la enfermedad los encuestados no se posicionan a favor de las campañas de “screening” rutinarias; seguramente debido a que existe aún más consenso en admitir que el empleo de PSA rutinario no está indicado en personas mayores (Figura 2).

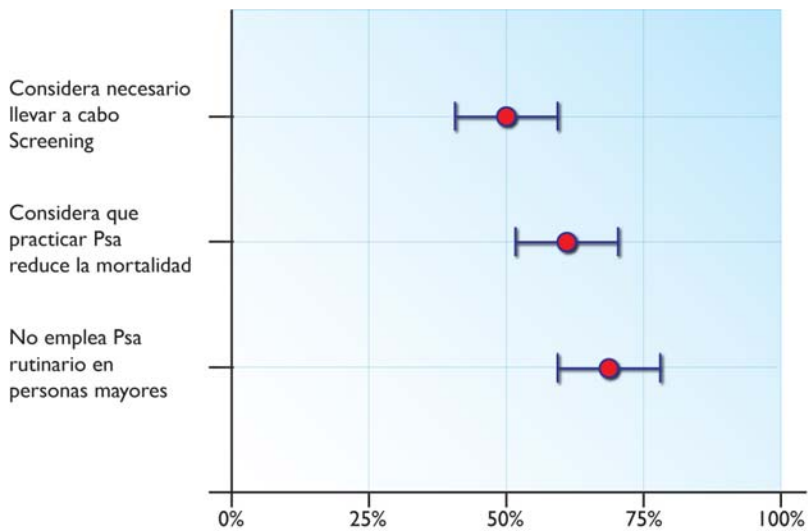


Figura 2. Opinión acerca de la conveniencia de los programas de screening basados en PSA y cuándo solicitarlo.

Respecto a las realidades que los encuestados refieren en su entorno, en lo relativo al cribado poblacional, sólo el 23,2% de los profesionales participaba en alguna campaña activa de “screening”; pero el 62,7% se consideraba partidario de llevar a cabo la detección precoz de la enfermedad, distinguiendo así entre cribado y detección precoz.

En este mismo sentido, el 63% de los profesionales consultados informaba convenientemente a sus pacientes de los riesgos y beneficios que implica hacerse una prueba de PSA cuando la solicitaba (Figura 3).



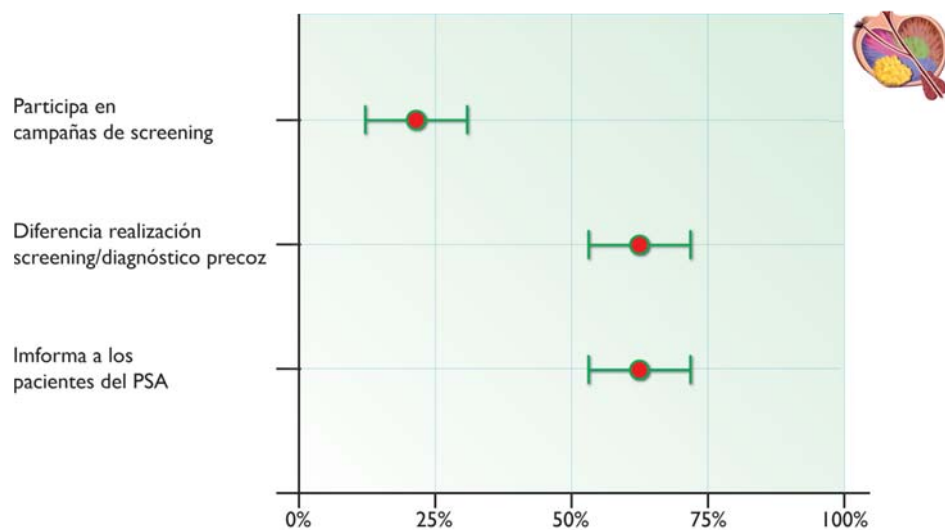


Figura 3. Realidad acerca del screening, el diagnóstico precoz y la información administrada al solicitar PSA.

5.2.3. Uso de derivados de PSA y otros marcadores

El siguiente aspecto reflejado en la encuesta fue la descripción del uso de algunos marcadores considerados clave para llevar a cabo el diagnóstico de cáncer de próstata evitando en lo posible biopsias innecesarias: fracción libre de PSA, densidad de PSA y rangos de PSA por grupos de edad.

El 89% de los encuestados empleaba de manera rutinaria en la consulta las formas moleculares del PSA, mientras que el 48,4% calculaba de manera rutinaria la densidad de PSA antes de decidir si practicar o no una biopsia.

En este mismo sentido, el 85,4% tenía en cuenta los rangos por edad de PSA antes de decidir hacer una biopsia.

En resumen, el empleo rutinario de rangos de PSA y de fracción de PSA libre parece que ha desplazado definitivamente en la rutina asistencial de nuestro país a la densidad del PSA como elemento de consideración previo a la indicación de la biopsia prostática (Figura 4).

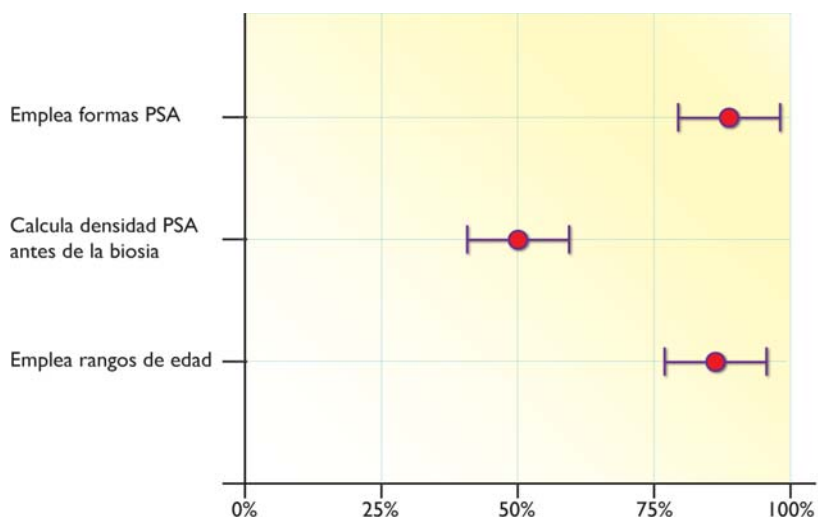


Figura 4. Realidad acerca del uso de estrategias para mejorar la especificidad del PSA en la rutina asistencial.

Respecto al empleo de otros marcadores diferentes al PSA, el 14,6% de los encuestados refería emplear en sus entornos de trabajo marcadores de reabsorción ósea. Este porcentaje parece bajo pero realmente 36,7% de los encuestados reseñaron que en su trabajo el empleo de dichos marcadores no se encontraba disponible.

Por otro lado, analizando otras novedades en el diagnóstico molecular del cáncer de próstata, los encuestados fueron muy críticos. De hecho, a la pregunta de cuáles de los siguientes estudios parecía más prometedor en este campo, un 38,5% (IC 95% 32,8-44,6) identificó PC3A, un 14,4% (IC 95% 10,6-19,2) señaló la metilación anómala de GDPH en orina y 49,8% (IC 95% 43,7-55,9) contestó que ninguno de ellos le parecía de interés.

Los datos derivados de esta respuesta sugieren que ninguno de los marcadores prometedores realmente se considera como tal por el colectivo urológico español, aunque existe mejor disposición para considerar presencia de PC3A con potencial superior a los recursos epigenéticos basados en la detección de metilación anómala en promotores de genes.



5.2.4. Novedades en el Diagnóstico por Imagen

El siguiente aspecto de la encuesta refleja la disponibilidad y el uso de diferentes métodos de diagnóstico por imagen, así como la impresión que tenían los profesionales consultados acerca de cuál de los métodos y aplicaciones les parecía más prometedor.

El 75,4% de los encuestados empleaba de manera rutinaria en su medio de trabajo RNM según necesidad, y sólo el 9,6% señalaban que esta prueba no se encontraba disponible para ellos. El 34,9% empleaba de manera rutinaria en su entorno el PET cuando lo necesitaba, mientras que el 38,1% referían que no disponían de este tipo de estudio. Finalmente, el 25,1% refería emplear de forma rutinaria el eco-dúplex, aunque para el 33,45% de los especialistas esta prueba no se encontraba disponible. (Figura 5).

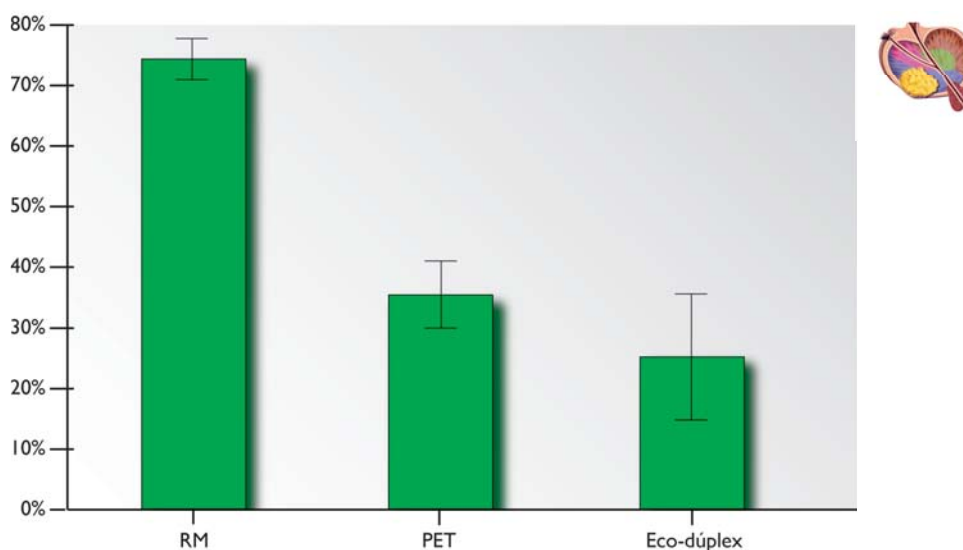


Figura 5. Realidad acerca de la disponibilidad en el entorno de práctica clínica de diferentes métodos de imagen (RNM, PET, Eco-duplex).

Entrando en consideraciones técnicas respecto al uso del PET, el 29% identificó la glucosa y el 56% la colina como los trazadores de mayor utilidad para llevar a cabo este tipo de estudios. De forma similar, respecto a la RNM el 58% consideró el empleo de contraste con gadolinio, el 24,9% el análisis espectroscópico, y el 17,1% el estudio de perfusión como los estudios y aplicaciones más prometedoras de RNM en el estudio por imagen del cáncer de próstata.



Estos datos indican que el estudio de imagen con mejor consideración global es la RNM, disponible en sus diferentes modalidades en más del 90% de los entornos laborales de los encuestados. Ahora bien, parece que el potencial de esta prueba en definir la extensión tumoral y en la búsqueda de nuevas aplicaciones está rotundamente infrutilizado, puesto que la aceptación de la espectroscopía y de los estudios de perfusión es muy inferior a la consideración general de la RNM (3 de cada 4 emplea RNM pero sólo 1 de 4-6 conoce y aprecia el análisis multiparamétrico).

El empleo de PET o PET/TAC se encuentra aún bastante limitado, condicionado seguramente por la falta de disponibilidad en muchos centros. Existe definitivamente mayor consideración hacia la colina que hacia la glucosa para considerarla el radiotrazador ideal en pacientes con cáncer de próstata. A pesar de las limitaciones, la aplicación rutinaria del PET es mucho más elevada que la del Eco-dúplex. Curiosamente, 1 de cada 4 encuestados refieren emplear de manera rutinaria esta tecnología, aunque sólo 1 de cada 6-7 la considera prometedora.

5.2.5 Indicaciones y Técnica de Biopsia Prostática

El siguiente aspecto de la encuesta refleja la opinión y práctica de los encuestados acerca de cuándo y cómo debe hacerse la biopsia prostática en una rutina asistencial. Respecto a quién es el profesional que lleva a cabo las biopsias prostáticas, el 85,4% de los encuestados refirió el urólogo. En muy escasos centros (3,2%) se lleva a cabo por urólogos y radiólogos. Solamente el 18,9% de los encuestados que refirieron que la biopsia en su entorno la lleva a cabo el urólogo nunca la practican personalmente. Estos datos indican, por un lado, que el papel global del urólogo es claramente dominante en esta función sobre el de otros especialistas, y la amplia difusión de la práctica de esta técnica en el colectivo urológico.

Más interesantes son aún los datos obtenidos respecto a la técnica de realización de la biopsia. Así, ante una biopsia inicial, el 32,2% suele realizar una biopsia por sextantes (6 cilindros), el 26,3% incluye además la zona transicional (8 cilindros), y el 41,5% practica biopsia ampliada (con 10-12 cilindros, según se tome o no muestra de la zona transicional, o más). Ahora bien, cuando se trata de una biopsia repetida, la tasa de urólogos que realizan biopsia por sextantes cae al 7%, y la de sextantes con zona transicional a 19,6%. Por otro lado, la práctica de una biopsia ampliada en esta indicación sube a 73,4%. (Figura 6).



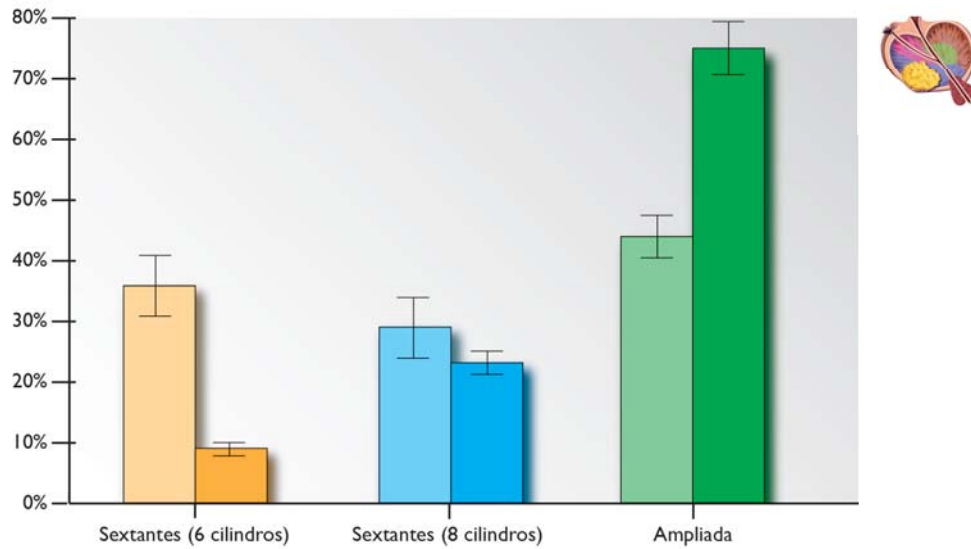


Figura 6. Realidad acerca de la diferente técnica de biopsia prostática empleada cuando se practica BIOPSIA INICIAL o BIOPSIA REPETIDA.

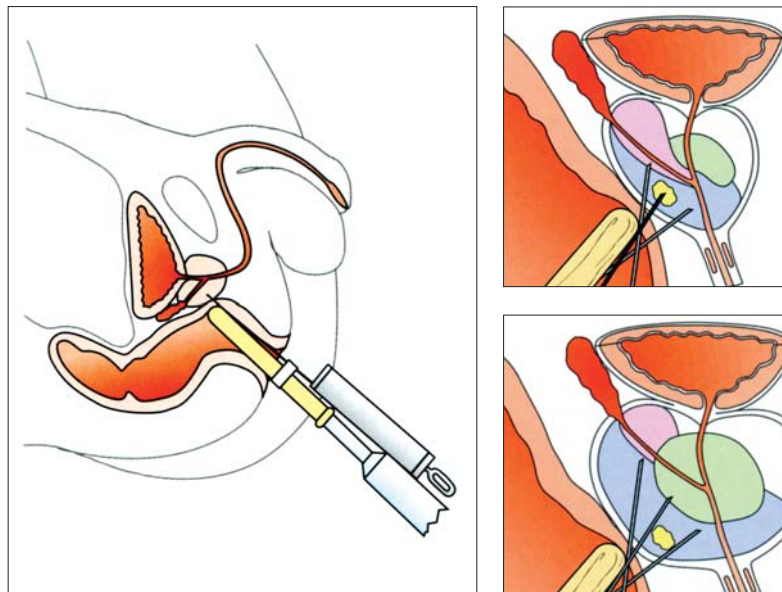


Figura 7. Técnica de biopsia prostática.



Respecto al empleo de infiltración con anestesia local el 39,7% de los profesionales refiere hacerlo de manera sistemática. El 56,1% (156 encuestados) refiere llevar a cabo, cuando lo considera necesario, biopsias de saturación. De ellos, sólo 2,5% (4 personas) refieren llevar a cabo esta práctica siempre y el 97,4 % (152 profesionales) sólo ante biopsias previas repetidamente negativas. Estos datos sugieren una relativamente amplia difusión en el colectivo urológico nacional respecto a la práctica de biopsias de saturación, en particular en el escenario de una biopsia repetida. De hecho, el 73,8% de los profesionales que practican biopsias ampliadas ante biopsias previas repetidamente negativas (156 profesionales de 206) practican biopsias de saturación. En resumen, la aparente variabilidad de los criterios a la hora de cómo practicar la biopsia prostática parece ajustarse a un patrón identificable y racional (Figura 7).

En relación con el empleo del nomograma de Viena el 46,15% (126 profesionales de 273 que contestaron esta pregunta) considera que el número de cilindros obtenidos debe obtenerse según la edad del paciente y el volumen prostático. Ahora bien, solo 56 profesionales (44,4% de los que consideran que debería hacerse y 20,5% del total de los profesionales) refiere hacerlo así en su práctica asistencial.

Otra cuestión se centra en conocer en qué momento el profesional deja de practicar biopsia prostática cuando sus resultados son repetidamente negativa. Un 3,7% deja de practicarla con dos informes negativos, un 24,7% con tres informes negativos y un 71,6% piensa que no debe dejarse de realizar ni siquiera entonces, lo que significa que a pesar de tener tres biopsias previas negativas continúa indicando y practicando más biopsias. Esta actitud tan agresiva respecto a la insistencia a la hora de continuar indicando biopsia resulta paradójica si se tienen en cuenta las respuestas emitidas previamente en lo relativo al uso de marcadores en las que el 89% de los encuestados emplea de manera rutinaria la fracción libre de PSA y el 85,4% los rangos de PSA según edad para evitar llevar a cabo biopsias innecesarias (Figura 4).

Otro dato importante recogido en la encuesta es cómo el profesional acepta la emisión por parte del patólogo de algunos datos clave a la hora de interpretar el informe, como son el índice total de Gleason o la presencia de hallazgos particulares como la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) o la atrofia postinflamatoria atípica (PIA). Así, el 87,2% de los profesionales cree que su patólogo determina el Gleason correctamente y de manera fiable. Por otro lado, el 71,5% decide repetir biopsia siempre que el patólogo señala la presencia de PIN y el 28,6% decide repetir la biopsia cuando el patólogo informa de la presencia de PIA (Figura 8).



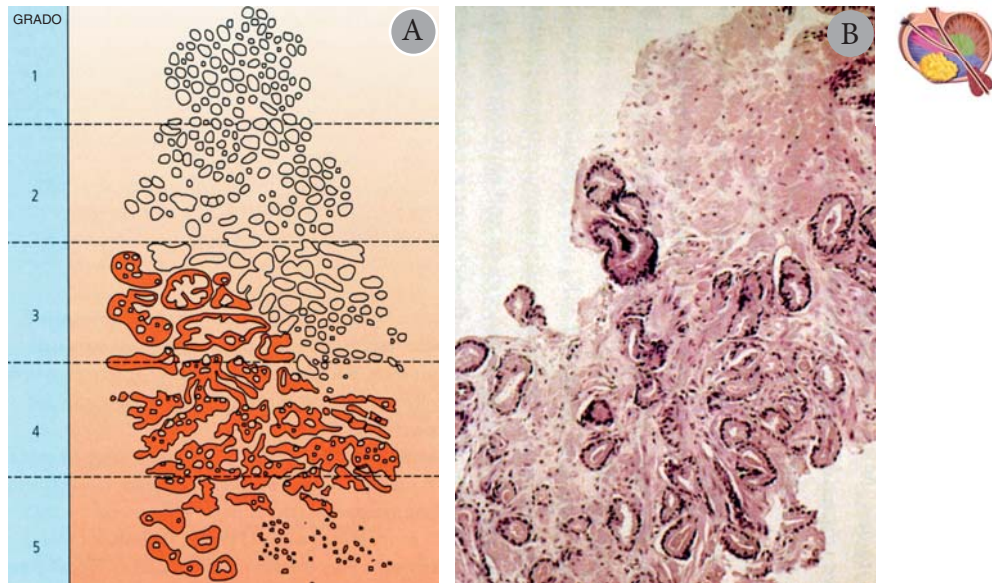


Figura 8. (A) Esquema de los grados de Gleason.
(B) Biopsia prostática con adenocarcinoma (grado de Gleason 3 y 4, y con Gleason 7).

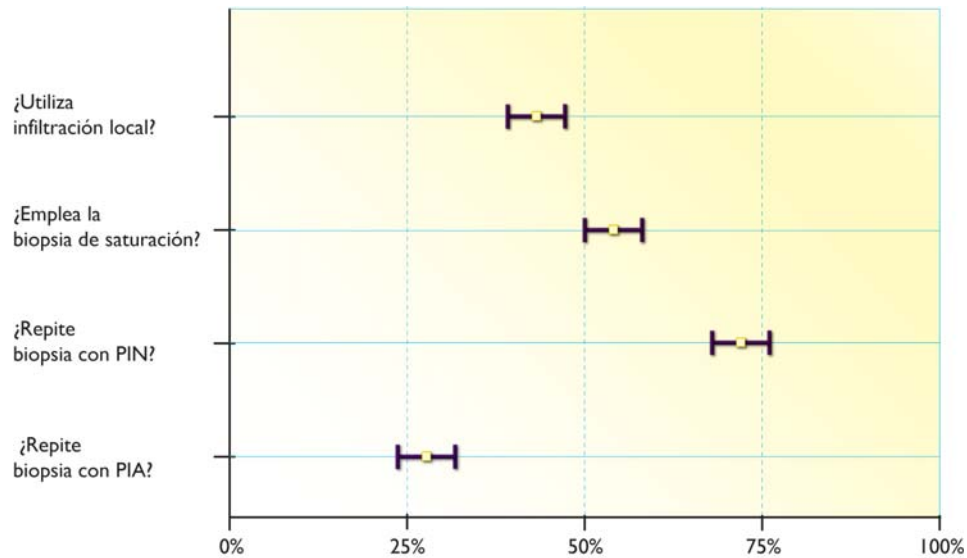


Figura 9. Algunas realidades acerca de la técnica de biopsia prostática y de cómo ciertos hallazgos determinan la necesidad de repetirla.



5.3. LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

En esta sección se tratará la opinión de los encuestados acerca de los aspectos preventivos de la enfermedad, bien basados en estrategias de quimioprolifaxis o en el papel de algunos compuestos naturales presentes en la ingesta y suplementos dietéticos.

5.3.1. Estrategias de profilaxis farmacológica

El 29,5% de los encuestados (83 de 281) cree que es posible llevar a cabo estrategias de prevención del cáncer de próstata mediante fármacos. De ellos, contestando de manera no excluyente, el 73,5% (61 profesionales, lo que corresponde a un 21,7% del total de encuestados) consideró dutasteride es el fármaco en el que deben basarse estas estrategias de quimioprolifaxis; mientras que 38,5% (32 profesionales, 11,4% del total) consideró finasteride; y 12% (10 profesionales, 3,6% del total) contestó otro fármaco no especificado (Figura 10).

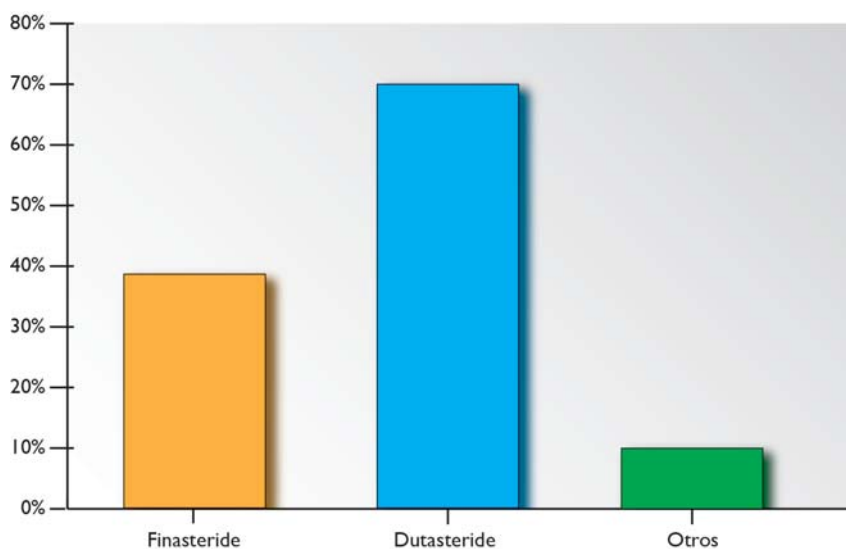


Figura 10. Candidatos considerados para establecer estrategias de quimioprolifaxis farmacológica.



5.3.2. Estrategias de profilaxis alimenticia

El 32% de los encuestados (90 de 281) cree que es posible llevar a cabo estrategias de prevención del cáncer de próstata basadas en el cuidado alimenticios. De ellos, contestando de manera no excluyente, el 55,5% (50 profesionales, lo que corresponde a un 17,8% del total de encuestados) consideró el selenio útil para promocionar actividades preventivas en cáncer de próstata; mientras que el 54,4% (49 profesionales, 17,5% del total) consideró los licopenos ocupan este lugar; el 40% (36 profesionales, 12,8% del total) eligió la soja; el 35,5% (32 profesionales, 11,4% del total) favoreció las Vitaminas en este papel; el 16,7% (15 profesionales, 5,34% del total) contestó los polifenoles; y el 8,9% (8 encuestados, 2,85% del total) consideró otros compuestos como de valor para llevar a cabo estrategias preventivas basadas en la ingesta de compuestos naturales (Figura 11).

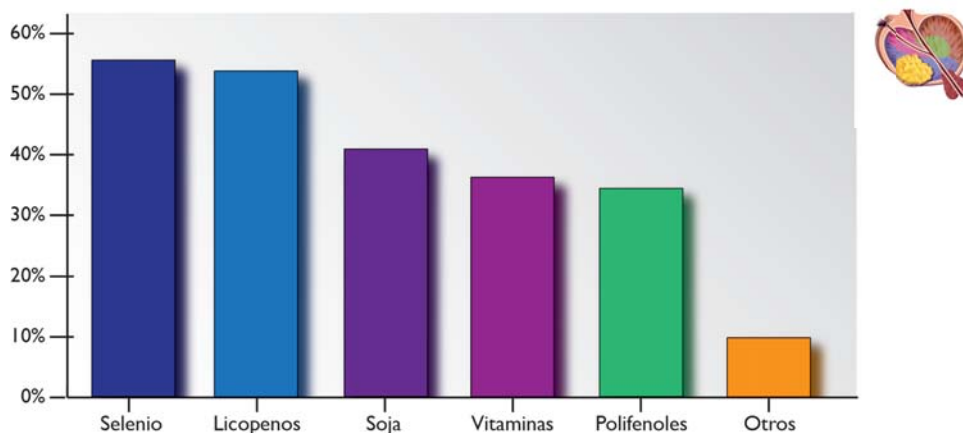


Figura 11. Candidatos considerados para establecer estrategias de quimiopprofilaxis con suplementos alimenticios.

5.4. LA CONSIDERACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

En esta sección se tratará de cómo los encuestados valoran algunos aspectos de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, en particular de la vida sexual de los pacientes que padecen la enfermedad y la continencia asociada al tratamiento de la enfermedad.



5.4.1. Esfera sexual de los pacientes

El 85% de los especialistas encuestados refieren estar realmente preocupados por la esfera sexual del paciente con cáncer de próstata. En este sentido, el 88,9% toma en consideración la opinión del paciente respecto a su vida sexual a la hora de decidir acerca del tratamiento de la enfermedad localizada. Además, el 66,4% considera también la opinión de la pareja a la hora de decidir acerca del tratamiento de la enfermedad localizada. Estos datos reflejan que el interés del facultativo por conseguir satisfacer las necesidades de los pacientes en este sentido es muy elevado. En relación con el tratamiento de la enfermedad localizada y el impacto sobre la esfera sexual, el 68,6% de los encuestados practica prostatectomía con preservación de los erectores, y conseguir preservar la erección tiene algún grado de interés para el 71,2% de los profesionales (algo: 10,5%, 21 encuestados; bastante: 53%, 106 encuestados; mucho: 36,5%, 73 encuestados) (Figura 12). Este panorama refleja que la cirugía con preservación de la erección es un punto de especial interés para el profesional sanitario, y que constituye uno de los principales puntos de mejora constante en el manejo de estos pacientes.

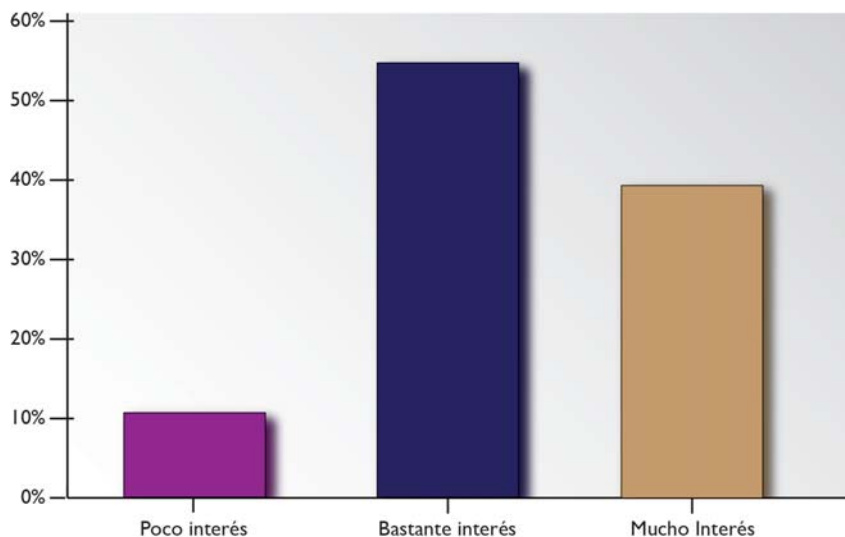


Figura 12. Grado de interés que tiene para los facultativos practicar prostatectomía radical con preservación de la erección.

Cuando se presenta la secuela de la disfunción eréctil después de prostatectomía radical, 98,6% de los profesionales refieren participar en la búsqueda del tratamiento que resuelva la secuela, activamente en 56,3% de los



casos (156 profesionales) y sólo si el paciente lo reclama en 43,7% (121 profesionales). La primera decisión terapéutica se basa en el empleo de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa en el 85% de los casos y de prostaglandina E1 en el 15%. El 71% plantea la posibilidad de colocar prótesis de pene ante fracaso del tratamiento médico. En relación con el tratamiento de la enfermedad diseminada, el 67,9% de los profesionales (191 profesionales) toma en consideración la opinión del paciente respecto a su vida sexual a la hora de decidir acerca del tratamiento. Incluso el 49,7% de los urólogos llegan hasta el punto de demorar la indicación del tratamiento hormonal ante esta circunstancia, basándose principalmente en el deseo expreso del paciente de conservar su sexualidad.

5.4.2. Continencia asociada al tratamiento

El 84,9% de los especialistas encuestados refieren estar realmente preocupados por la continencia del paciente con cáncer de próstata. Cuando se presenta la secuela de la incontinencia urinaria después de prostatectomía radical, 99,3% de los profesionales refieren participar en la búsqueda del tratamiento que resuelva la secuela, activamente en 82,4% de los casos (230 profesionales) y sólo si el paciente lo reclama en 17,6% (49 profesionales). Respecto a la decisión terapéutica el 74,3% plantea de manera preventiva ejercicios del suelo pélvico en todos los casos después de la cirugía, el 78,4% plantea la posibilidad de colocar prótesis esfinteriana en los casos indicados, y el 63,9% plantea la posibilidad de colocar cabestrillo masculino. En resumen, se obtienen dos observaciones derivadas de estos datos. Por un lado, los ejercicios de suelo pélvico preventivos no se enseñan y recomiendan sistemáticamente. Por otro, el esfínter artificial se considera más resolutivo y tiene mejor aceptación por parte del profesional sanitario que los sistemas de cabestrillo en este tipo de pacientes (Figura 12).

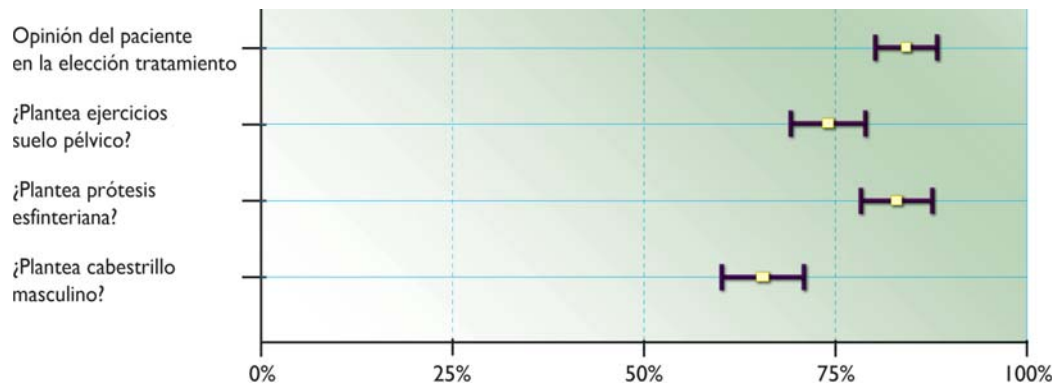


Figura 12. Algunas realidades acerca de la técnica de la continencia tras prostatectomía radical y el tratamiento de la misma.



5.5. EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

En esta sección se tratará la opinión de los encuestados acerca de los aspectos terapéuticos del cáncer de próstata. Por un lado se tratará del dilema acerca de la decisión de tratamiento para la enfermedad localizada.

En este sentido, se profundizará en la aceptación y el papel actual que los profesionales consideran tienen las técnicas de prostatectomía radical laparoscópica y robótica. Seguidamente se presentan las opiniones y realidades relativas a la actitud ante el paciente con fracaso bioquímico.

Luego se plantean preguntas que describen la realidad del tratamiento hormonal. Finalmente se tratan algunos aspectos relativos al manejo de la enfermedad hormonorretractaria.

5.5.1. Decisión Terapéutica en la Enfermedad Localizada

En primer lugar se presentan unas preguntas que intentan definir el escenario real centrando el dilema terapéutico de la enfermedad localizada, en base a los diferentes factores que influyen en la elección del tratamiento.

Por un lado se investiga si los encuestados piensan que la edad, la comorbilidad, y el temor a las secuelas se tienen o no en cuenta para elegir el tratamiento; y por otro lado si los encuestados asumen o no un principio de igualdad terapéutica.

Así, el 97,1% de los profesionales tiene en cuenta la edad del paciente para elegir el tratamiento, el 92,1% también tiene en cuenta la comorbilidad global, y el 62,5% incluso considera el temor por parte del paciente a la disfunción eréctil secundaria al tratamiento (Figura 14).

Curiosamente, cuando se evalúa si los profesionales consideran que la radioterapia es igual de efectiva que la cirugía solo el 52,1% asume dicho principio de equivalencia terapéutica.

Estos datos definen un escenario mixto en el que la decisión se lleva a cabo con un balance entre hipotético beneficio en resultados a favor de la cirugía y diferente severidad de las secuelas y riesgos a favor de la radioterapia.



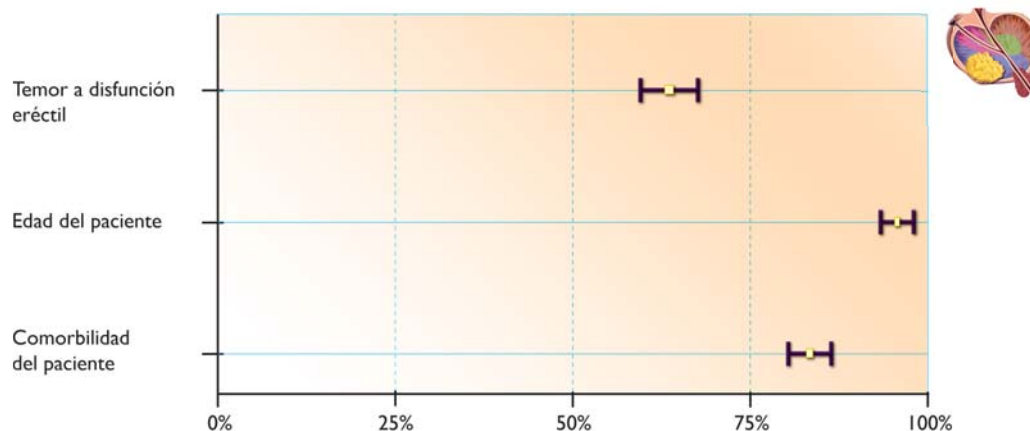


Figura 13. Opinión acerca de la seguridad y eficacia de las principales modalidades de Tratamiento para el cáncer de próstata localizado (cirugía/radioterapia).

El 78,6% de los profesionales encuestados ofrece a sus pacientes cirugía o radioterapia en igualdad de condiciones; aunque sólo el 18,2% (IC95% 14,1-23,3) refiere que habitualmente decide cirugía vs. Radioterapia en una proporción 1:1 (Figura 14). La proporción 2:1 la decide el 18,6% (IC 95% 14,45-23,5), 3:1 el 31,8% (IC 95% 26,6-37,45), y >3:1 el 31,4% (IC 95% 26,3-37,1).

El 87,5% de los profesionales practican ellos mismos la cirugía y el 6,8% no la practica pero la deriva a otro colega para que la lleve a cabo. Sólo el 5,7% de los encuestados ni la realizan ni la derivan a otro profesional; es decir, nunca promueven de manera directa la indicación ni realización de prostatectomía radical en el cáncer de próstata localizado.

Estos datos indican que la cirugía para el cáncer localizado es un tratamiento muy aceptado por el colectivo urológico, ampliamente difundido, pero no universalmente indicado, ni tampoco universalmente realizado. A pesar de que una proporción muy elevada de profesionales teóricamente ofrece cirugía y radioterapia en igualdad de condiciones (78,6%), sólo un escaso grupo la lleva a cabo de manera equiparable (18,2%) (Figura 15). También resulta curioso el hecho de que 1 de cada 8 urólogos encuestados (12,5%) nunca lleva a cabo prostatectomía radical.

Teniendo todos estos datos en cuenta podemos concluir que globalmente la cirugía tiene mucha mayor indicación que la radioterapia (Figura 15).

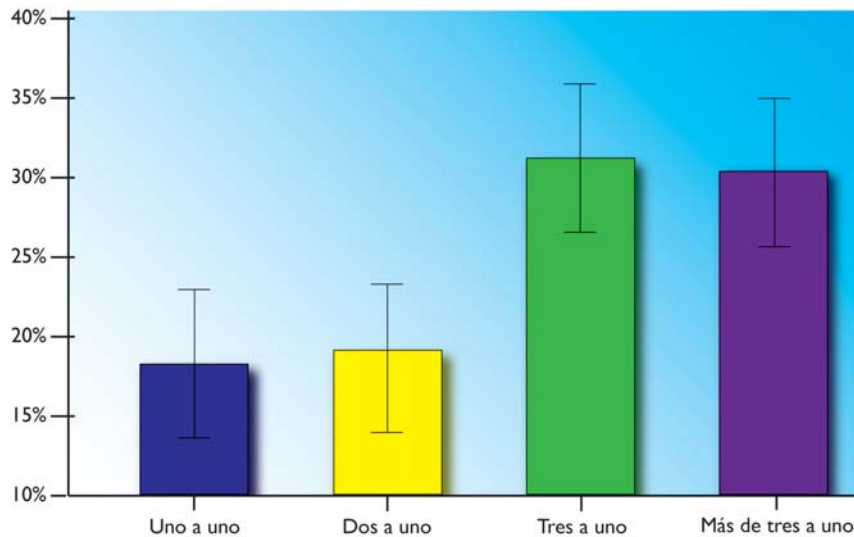


Figura 14. Frecuencia relativa cirugía/radioterapia en la práctica asistencial real de los profesionales encuestados.

Respecto al uso de tratamiento primario con análogos de LHRH en la enfermedad localizada, el 33,6% de los encuestados (94 profesionales) refiere considerar esta posibilidad, mientras que el 64,6% (181 profesionales) no son partidarios de esta opción. La razón de esta negativa se debe para 127 encuestados a falta de evidencia científica (70,2% de quienes no consideran esta opción), y para 44 profesionales al hecho de que prefieren plantear una actitud expectante basada en vigilancia y hormonoterapia diferida, u otro tipo de terapia de rescate (24,3%) (Figura 16).



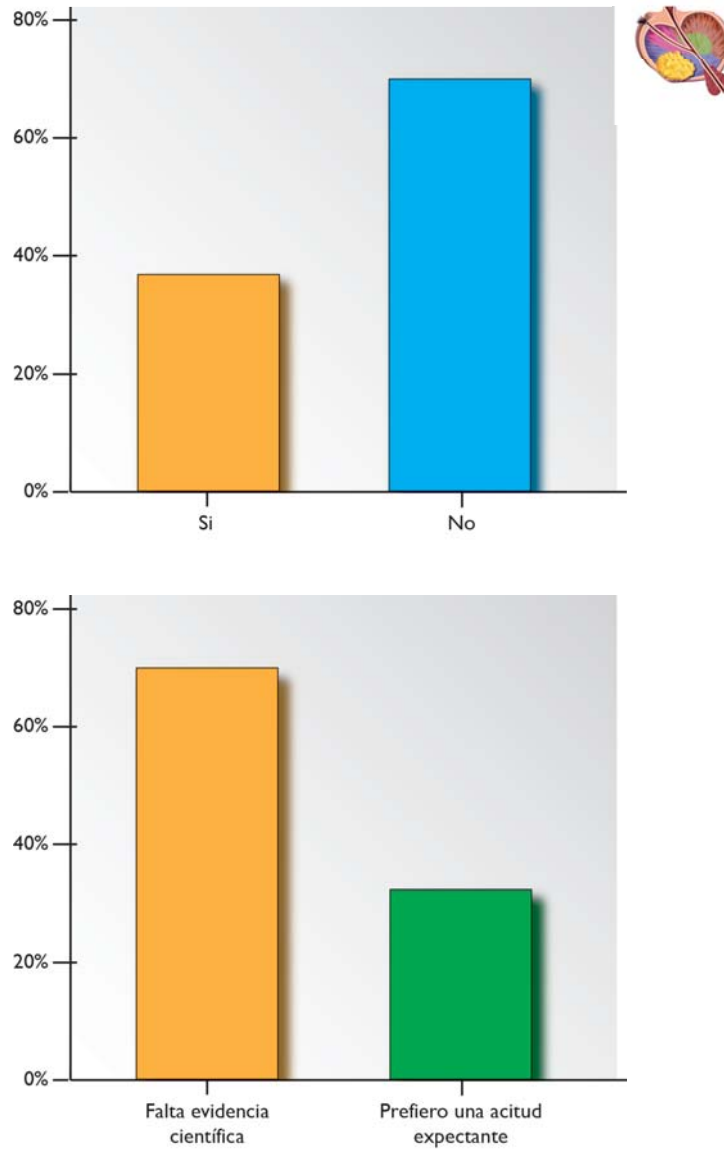


Figura 16. Decisión respecto a la Indicación de tratamiento primario con análogos de LHRH para la enfermedad localizada (A) y motivo principal de no aceptación para quienes no la consideran (B).



En este sentido, el 32,6% de los encuestados plantea a sus pacientes con cáncer de próstata localizado la posibilidad de actitud expectante (observación). Preguntados con qué frecuencia lo hacen, un 3,7% (3 casos) refiere que en todos los casos, un 4,7% (4 casos) que muchas veces, un 54,4% (49 casos) que algunas veces, y un 39% (35 casos) que solo en algunas ocasiones y muy raramente (Figura 17).

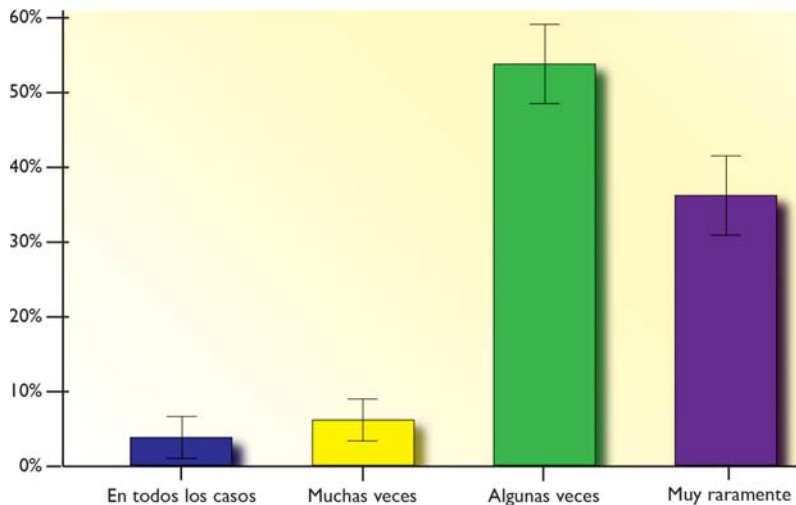


Figura 17. Distribución según frecuencia con la que los profesionales plantean observación en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Respecto a cuáles son los motivos para indicar tratamiento diferido, una vez elegida la actitud expectante, el 86,9% deciden actitud activa ante aumento del PSA, el 12,1% ante progresión tumoral evidenciada por desarrollo de metástasis, y el 11,4% por otros motivos no especificados (Figura 17).

Los tratamientos de rescate que los encuestados proponen a sus pacientes cuando consideran que la observación ha fracasado son terapia hormonal diferida en el 59,6% (IC 95% 52,6-66,2), radioterapia en el 32,3% (IC 95% 26,2-39,1), y prostatectomía radical en el 20,7% (IC 95% 15,65-26,9) (Figura 18).

Estos datos indican que la observación es una actitud responsable en muchos de los casos en los que puede ser planteada, y que quienes la llevan a cabo disponen de elementos para definir progresión y fracaso de dicha actitud, y que plantean actitudes terapéuticas de rescate, basadas principalmente en el empleo de bloqueo hormonal diferido.



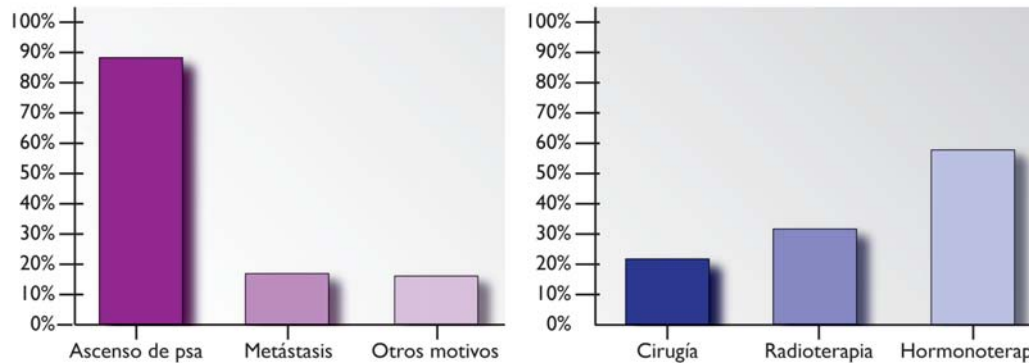


Figura 18. Criterios de fracaso para una actitud de observación (A) y tratamientos de rescate planteados en pacientes con cáncer de próstata localizado (B).

La frecuencia con la que otros tratamientos distintos a prostatectomía radical, radioterapia y observación se plantean para el tratamiento del paciente con cáncer de próstata localizado también ha sido evaluada en esta encuesta de variabilidad de práctica clínica. Nos referimos a la braquiterapia, la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU). Un 72,9% (IC 95% 67,4-77,7) de los encuestados refiere que plantea a sus pacientes la posibilidad de braquiterapia. Un 16,5% (IC 95% 12,6-21,3) plantea la posibilidad de crioterapia como tratamiento primario. Un 10% (IC 95% 7-14,1) plantea la posibilidad de HIFU primario. Estos datos señalan una realidad alternativa variable empleando tratamientos escasamente invasivos, aunque la braquiterapia aparece como la opción más frecuentemente considerada (Figura 19).

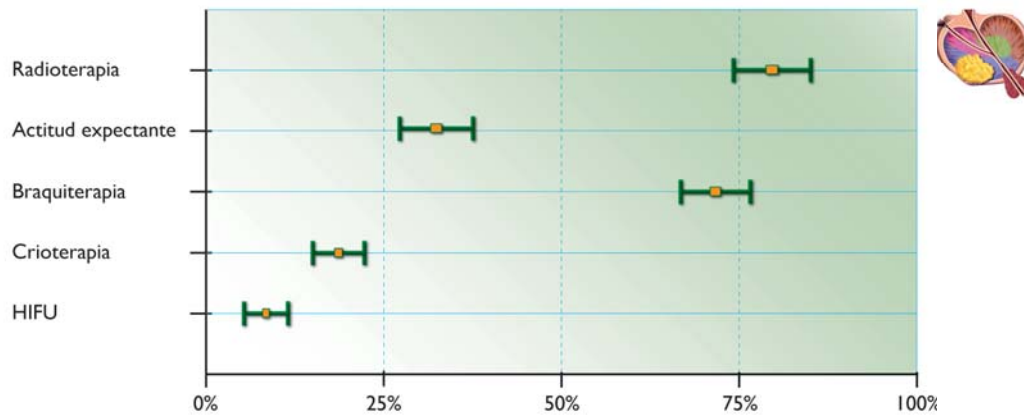


Figura 19. Opciones terapéuticas alternativas a la cirugía planteadas en pacientes con cáncer de próstata localizado.



5.5.2. Prostatectomía Radical Laparoscópica y Robótica

Curiosamente, aunque un 76,1% de los urólogos encuestados cree en las ventajas de la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) solamente el 26,3% de ellos (74 profesionales) la practican. Además, sólo el 24,3% de los urólogos que llevan a cabo este procedimiento (18 casos) lo hacen en todos los casos de manera rutinaria. Otro 32,4% de los encuestados (24 casos) realiza el abordaje laparoscópico en muchos casos; por lo que podemos considerar que realmente 42 profesionales de 281 (14,94% de los evaluados) son realmente usuarios habituales de esta técnica. De hecho, el 43,2% de los que la llevan a cabo (32 casos) solo lo hace ocasionalmente y por lo general muy rara vez (Figura 19).

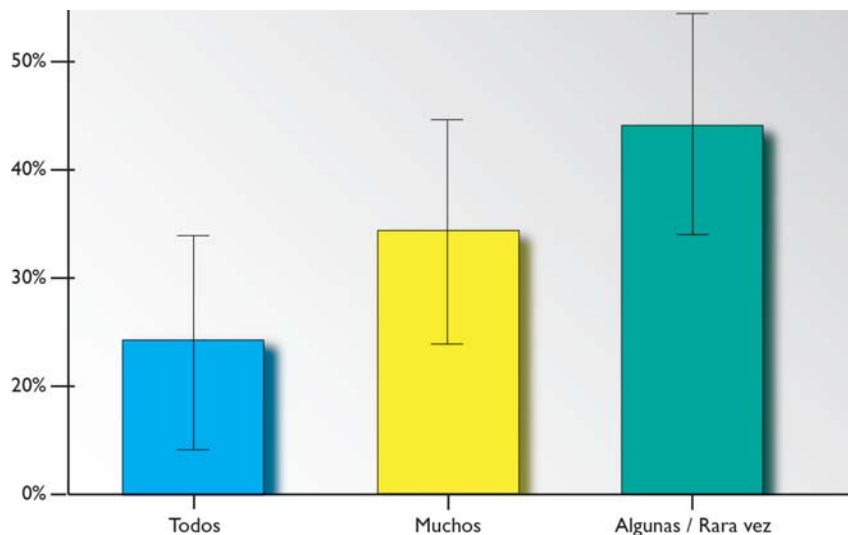


Figura 20. Frecuencia con la que los profesionales llevan a cabo PRL (El total se establece respecto al 24,6% de los encuestados).

Centrándose en la población de profesionales que no lleva a cabo la PRL (207 encuestados), 66,2% (137 profesionales) refieren estar dispuestos a aprender la técnica. Desde el punto de vista descriptivo de la realidad clínica, el 28,6% del total de los encuestados refieren que en su entorno de trabajo es el paciente el que decide libremente entre cirugía abierta o cirugía laparoscópica. Por todo lo señalado, la PRL parece una técnica deseada por el colectivo urológico, pero que aún no ha completado su difusión, tanto desde el conocimiento del urólogo como en lo que concierne a la cartera de servicios real de cada centro.



Respecto al abordaje robótico la diferencia entre lo que el urólogo considera deseable y su realidad práctica es aún mayor; puesto que aunque un 73% de los urólogos encuestados cree en las ventajas de la prostatectomía radical asistida por robot (PRAR) solamente el 1,4% de ellos (4 profesionales) la practican. Además, sólo el 25% de los urólogos que llevan a cabo este procedimiento (1 encuestado) lo hace en todos los casos de manera rutinaria. Otro 25% de los encuestados (1 profesional) realiza el abordaje laparoscópico en muchos casos, aunque no en todos; por lo que podemos considerar que realmente 2 profesionales de 281 (0,7% de los evaluados) son realmente usuarios habituales de esta técnica. De hecho, otros dos encuestados que se señalaron como realizadores de PRAR la practican sólo rara vez (Figura 20).

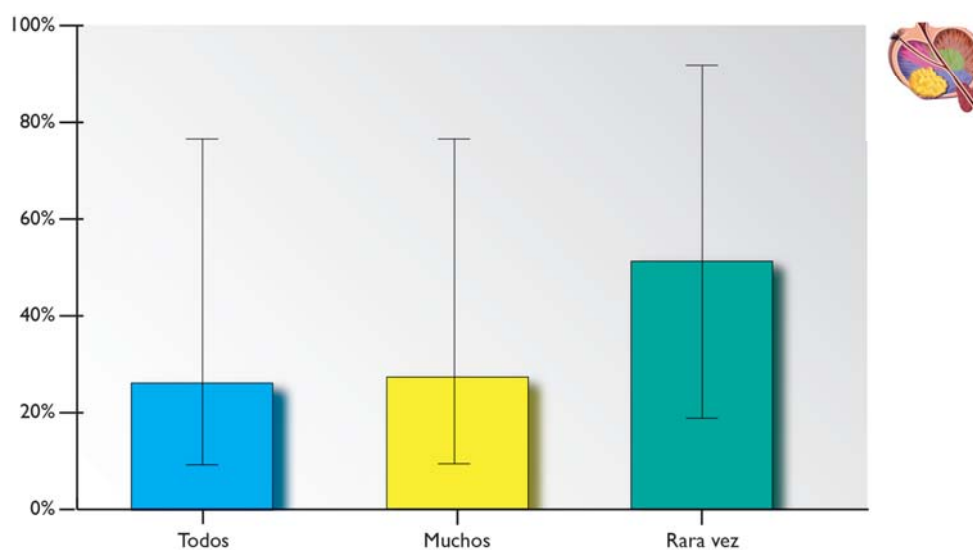


Figura 21. Frecuencia con la que los profesionales llevan a cabo PRAR (El total se establece respecto al 1,4% de los encuestados).

Centrándose en la población de profesionales que no lleva a cabo la PRAR (277 encuestados), resulta enormemente curioso que 63,5% (176 profesionales) refieren estar dispuestos a aprender la técnica, y que desde el punto de vista descriptivo de la realidad clínica el 37% del total de los encuestados refieren que en su entorno de trabajo puede referir a un paciente motivado a que se le practique PRAR, lógicamente en un entorno de medicina de carácter privado. Estos datos presentan una consideración nada realista de la realidad en cómo el profesional considera esta técnica, que desea aprender aunque no tenga oportunidad de desarrollarla, y que por otro lado refiere que pudiera ofrecérsela a un grupo de pacientes elevado pero que realmente por motivos no planteados en la encuesta realmente se lleva a cabo en muy pocas ocasiones.



Así, si la PRL es una técnica deseada por el colectivo urológico, pero aún no ampliamente difundida; igual de deseada parece la PRAR, pero mucho menos difundida en la práctica real. Hemos señalado que el 76,1% y el 73% de los encuestados cree en las ventajas de la PRL y PRAR, respectivamente. La figura 22 y la Tabla II presentan los datos comparativos entre la percepción porcentual relativa de la ventaja percibida para cada técnica (PRL y PRAR) por parte del colectivo urológico, según datos reflejados de las contestaciones de 214 y 195 encuestados, respectivamente para cada técnica.

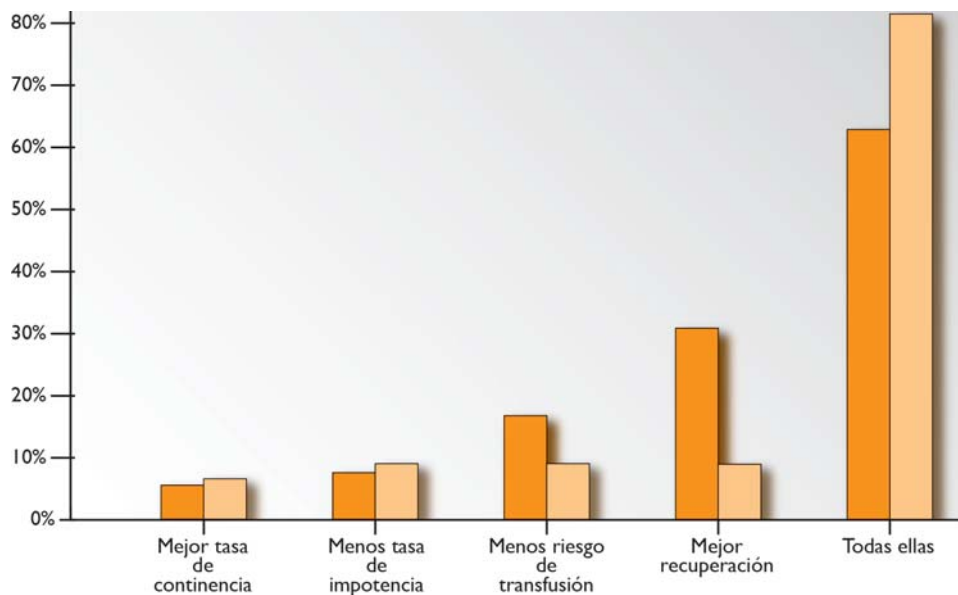


Figura 22. Frecuencia relativa con la que los profesionales perciben las ventajas de la PRL (naranja) y PRAR (ocre) respecto a diferentes variables.

TABLA II VENTAJA PERCIBIDA PARA DIFERENTES ITEMS

	PRL	PRAR
Mejor Continencia:	10/214 (4,7 %)	10/195 (5,1 %)
Mejor Potencia:	14/214 (6,5 %)	18/195 (9,2 %)
Menos Sangrado:	33/214 (15,4 %)	16/195 (8,2 %)
Mejor Recuperación:	58/214 (27,1 %)	26/195 (13,3 %)
Todas a la vez:	142/214 (66,4 %)	152/195 (77,95 %)



Estos datos confirman cómo, aunque muchos de los encuestados carecen de experiencia personal en ambas técnicas (mucho más en robótica) tienen una idea prejuizada que considera que ambas aventajan ampliamente a la prostatectomía radical convencional en cuanto a los resultados funcionales. La ventaja global percibida es mayor para la PRAR (77,95% vs 66,4%), aunque la mejora parcial percibida para la PRL es proporcionalmente mayor en lo relativo al sangrado (15,4% vs 8,2%) y a la mejora en la recuperación del paciente (27,1% vs 13,3%) (Tabla II).

Describiendo con mayor exhaustividad la opinión de los urólogos encuestados, en lo que respecta al concepto de coste-beneficio, el 33% (IC 95% 27,7-38,7) de los encuestados y el 92,1% (IC 95% 88,35-94,74) considera que la PRL y la PRAR, respectivamente, son caras con respecto a la alternativa de la PR abierta. En este mismo sentido el 10% y el 38,27% de los encuestados consideran que la PRL y la PRAR, respectivamente, debieran ser costeadas en nuestro sistema sanitario por el propio paciente. Si se tiene en cuenta un escenario de coste compartido el 19,35% de los encuestados creen que la diferencia de coste de la PRL sobre la PR abierta debiera ser costeada íntegramente por el paciente y el 80,65% piensan que debiera ser financiada solo en parte por el paciente. Así mismo, el 42,4% cree que la diferencia de gasto generada por la PRAR debiera ser financiada íntegramente por el paciente y el 57,27% considera que la diferencia debiera ser financiada sólo en parte por el paciente y el resto por el sistema sanitario público. (Figura 23).

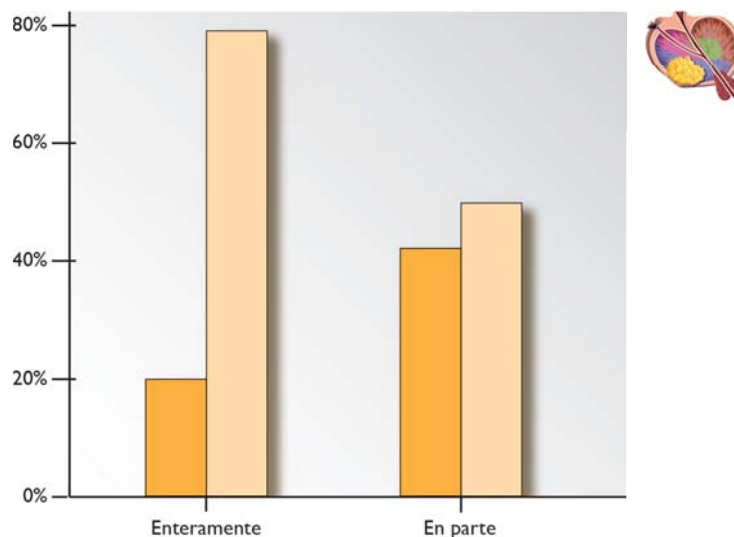


Figura 23. Frecuencia relativa con la que los profesionales creen que las diferencias de gasto inherentes a la PRL (naranja) y a la PRAR (ocre) debieran ser financiada por el propio paciente exclusivamente (azul) o de forma compartida con el sistema sanitario (verde).



Estos datos indican que un mayor porcentaje de urólogos considera el coste añadido del abordaje robótico frente al de la laparoscopia respecto al de la cirugía abierta, pero aún así consideran en menor medida que el coste añadido deba financiarlo el paciente exclusivamente.

5.5.3. Actitud ante el Paciente con Recidiva Bioquímica

El 68,2% de los encuestados creen que resulta fácil definir el momento en el que un paciente debe considerarse en recidiva bioquímica, tanto para pacientes intervenidos como para los tratados mediante radioterapia.

En este sentido, el 75% consideran que esta situación debe tratarse activamente de forma precoz, mientras que el 25% consideran que no debe llevarse a cabo un tratamiento agresivo con carácter urgente.

Una vez cuestionados acerca de en su experiencia cuál es el tratamiento más frecuentemente empleado en su armamentario, el 25,2% consideran que el tratamiento ideal es la radioterapia exclusivamente, mientras que el 17,7% creen que es la hormonoterapia sola y el 57% consideran que el tratamiento más eficaz es una combinación de ambos elementos terapéuticos (Figura 24).

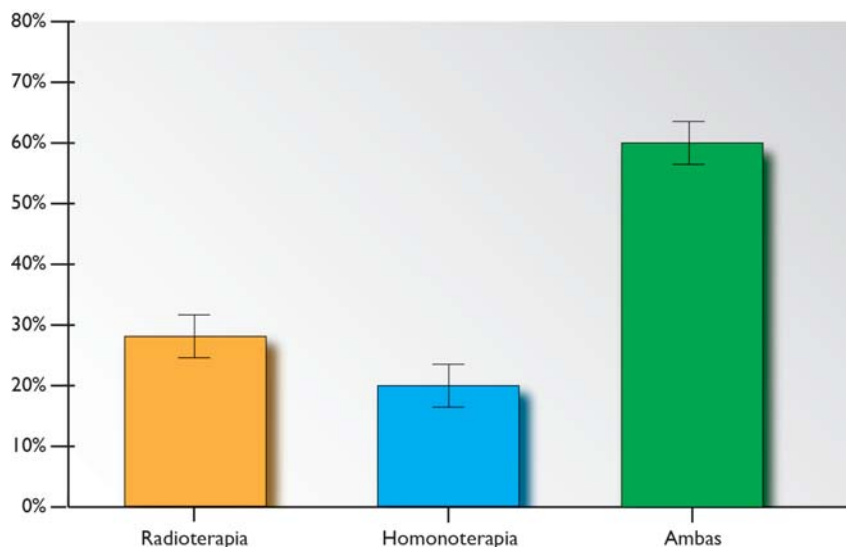


Figura 24 Tratamiento de elección globalmente considerado para la recidiva bioquímica.



Este hecho implica que el urólogo concibe mayoritariamente la recidiva bioquímica como una situación de importancia clínica que precisa un tratamiento con carácter urgente y de naturaleza agresiva. Se confirma en esta encuesta la necesidad percibida de llevar a cabo un tratamiento multimodal, empleando radioterapia y bloqueo hormonal en la mayoría de los pacientes. Curiosamente existe mayor consenso a la hora de definir la necesidad de un tratamiento precoz de la recidiva bioquímica que incluso a la hora de definir su propia existencia en base a criterios consensuados.

Se preguntó acerca de cuál se considera el mejor tratamiento para pacientes con recidiva bioquímica según el entorno terapéutico inicial fallido se tratase de prostatectomía radical o de radioterapia. Los datos mostraron importantes diferencias. En pacientes operados los urólogos encuestados señalaron su percepción de que la radioterapia inicial se considera en el 36,8% de las situaciones en comparación con la hormonoterapia en el 20,7% de los casos. El tratamiento combinado de radioterapia y bloqueo hormonal se consideró en el 42,5% de los casos (Figura 25). Estos datos indican que el urólogo considera globalmente el empleo de radioterapia en el 79,3% de las ocasiones en las que se documenta fracaso bioquímico tras cirugía radical con intención curativa, y que considera bloqueo hormonal en el 63,2% de éstos.

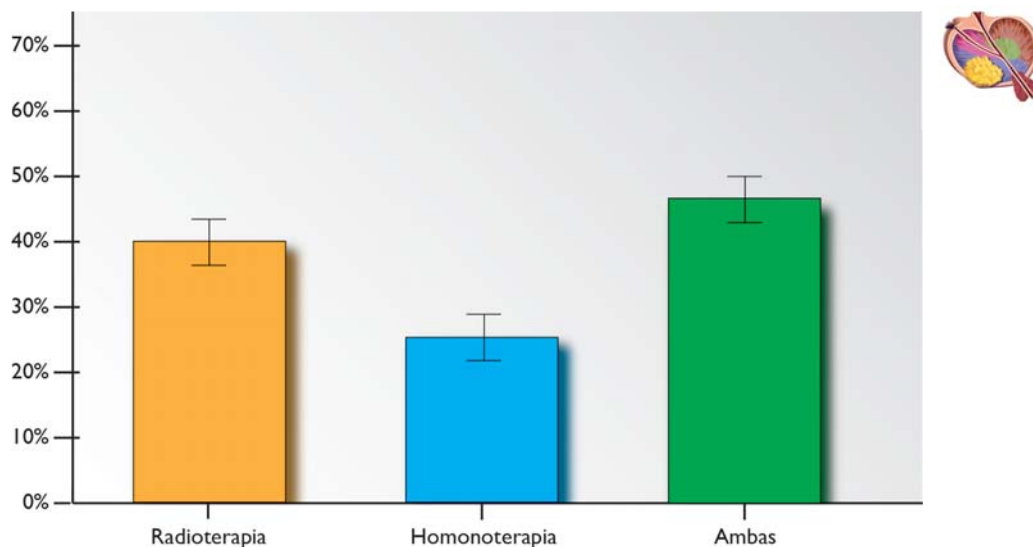


Figura 25. Tratamiento de elección para la recidiva bioquímica en pacientes previamente sometidos a prostatectomía radical.



Ahora bien, en pacientes radiados inicialmente se considera la prostatectomía radical de rescate en sólo el 2,5% de los pacientes con recidiva bioquímica por radioterapia fallida. La crioterapia como otra modalidad de tratamiento local se considera en el 5,4% de los casos. El empleo de bloqueo hormonal ante recidiva bioquímica tras radioterapia es la situación de elección mayoritaria, señalada como la opción fundamental por el 96% de los encuestados. La posibilidad de no llevar a cabo tratamiento de rescate alguno solo la consideran el 0,7% de los urólogos preguntados (Figura 26). Estos datos nos revelan una realidad muy activa con respecto a la elección de bloqueo hormonal como el tratamiento primario de la radioterapia fallida, lo que conlleva una probabilidad muy baja de considerar tratamientos locales de rescate, señalados globalmente tan solo en el 7,9% de los casos.

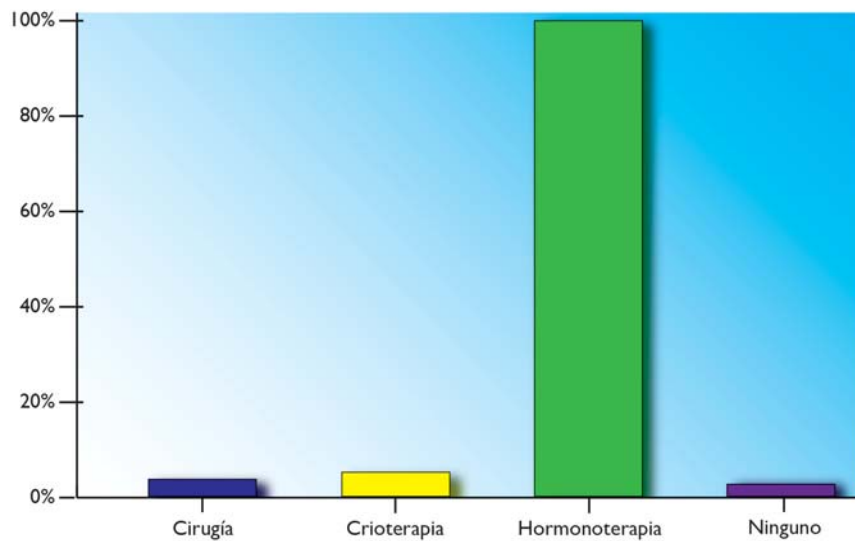


Figura 26. Tratamiento de elección para la recidiva bioquímica en pacientes previamente sometidos a radioterapia prostática.

De forma global el empleo de terapia hormonal como rescate de la recidiva bioquímica por tratamiento local con intención curativa fallido de cualquier índole es la opción primera, muy especialmente cuando el tratamiento inicial ha sido la radioterapia (96%), pero también cuando la opción primaria fallida fue la cirugía (63,2%). Ningún encuestado eligió una opción pasiva basada en el tratamiento expectante exclusivamente para la cirugía fallida y casi lo mismo puede decirse para los pacientes con radioterapia fallida. Esta actitud vigilante aparece así excesivamente infravalorada, lo que coincide con considerar necesario un tratamiento urgente sin demora en 3 de cada 4 encuestados.



Incluso existe un ítem específico en la encuesta para evaluar cuál parece el momento más apropiado para instaurar un bloqueo hormonal en la situación de fracaso bioquímico en el control de la enfermedad. En consonancia con lo anteriormente señalado el 87,7% de los encuestados eligió precozmente frente al 12,3% que prefirió la contestación de manera diferida cuando se objetiven las metástasis (Figura 27).

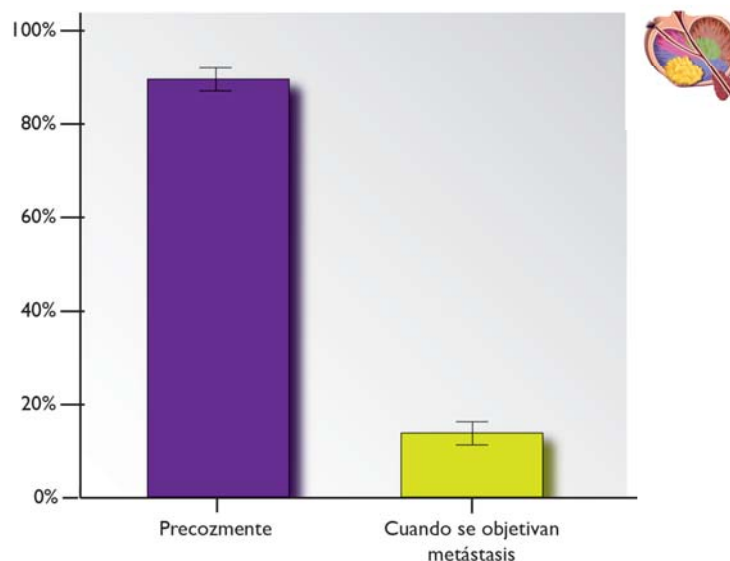


Figura 27. Momento de elección para el tratamiento hormonal de rescate en el fracaso bioquímico de la enfermedad

5.5.4. Consideración Actual del Papel del Bloqueo Hormonal

El 74% de los encuestados tiene en cuenta la forma de liberación del análogo LH-RH en el momento de su elección del mismo. Más concretamente el 96,45% de los urólogos muestran clara preferencia por las formas de liberación trimestrales en comparación con las mensuales. Incluso el 87,5% cree que tiene sentido plantear las formas de liberación semestral de estas moléculas.

Preguntados acerca de su consideración que tienen preferencia por un análogo en particular el 42% se declaran que sí las tiene. De ellos el 90,5% declaran la preferencia es por Acetato de Leuprorelina como la molécula que más ha demostrado eficacia y seguridad a la hora de conseguir una deprivación androgénica fiable. Sólo el 2,5% de los encuestados que muestran preferencia lo hacen por Goserelina y el 1,7% por Triptorelina (Figura 28).

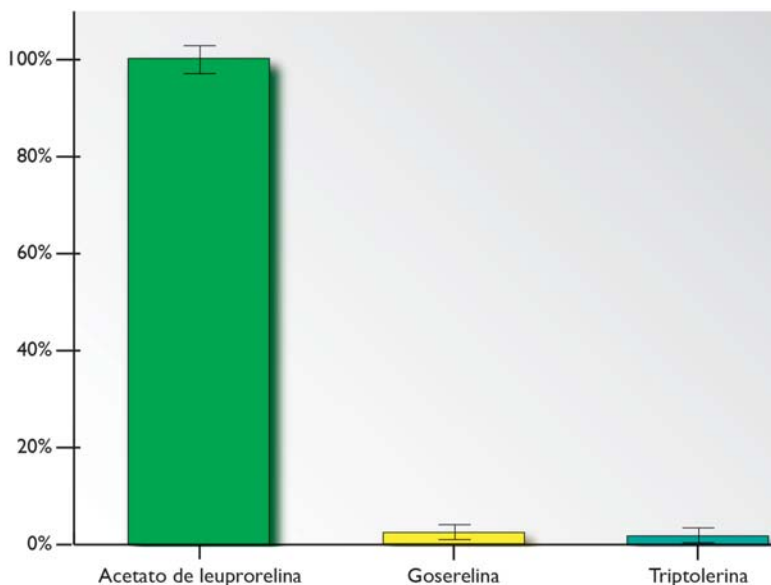


Figura 28. Tipo de análogo LH-RH preferido por los encuestados que muestran preferencias (42% de los encuestados).

Así mismo, de entre aquellos urólogos que muestran preferencia por Acetato de Leuprorelina el 68,2% lo hacen por la forma de dispensación mediante inyección intramuscular y el 31,8% por la inyección subcutánea. Incluso existen otros factores a tener en cuenta además de la cadencia de administración, como la forma de almacenamiento del producto o el tipo de aguja que necesita para su administración.

De hecho, en la serie total de encuestados el 81,6% considera importante tener en cuenta la facilidad de almacenamiento a temperatura ambiente a la hora de prescribir un análogo LH-RH u otro y el 81,65% cree que merece la pena tener en cuenta el grosor de la aguja a la hora de prescribir el análogo (Figura 29).

Globalmente el 92% de los urólogos cree que merece la pena tener en cuenta la simplicidad en la administración del preparado a la hora de prescribir un análogo de LH-RH u otro (Figura 29). Estos datos apuntan el hecho de que muchos de los encuestados creen que Acetato de Leuprorelina presenta características para ser considerado el análogo LH-RH preferencial, teniendo en cuenta todo lo detallado (capacidad de almacenamiento, grosor pequeño de aguja, versatilidad a la hora de llevar a cabo inyección intramuscular o subcutánea; en resumen, simplicidad en la administración del preparado. Todos estos motivos justifican la elección registrada por los encuestados.



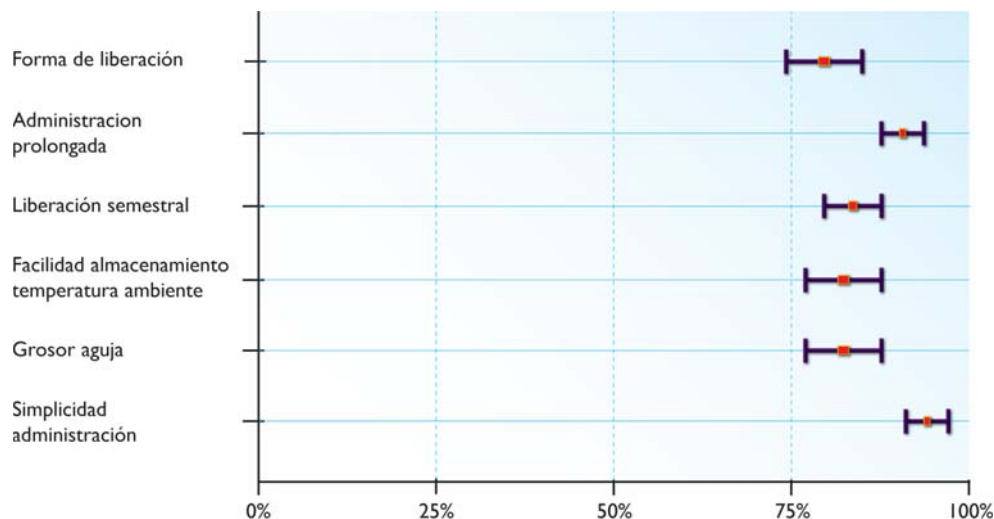


Figura 29. Algunos motivos de elección del preparado de análogo LH-RH favorito.

No obstante, el preparado de elección no es el elemento que genera la principal discusión. Existe información acerca del tipo de bloqueo hormonal favorecido por los encuestados. De hecho, el 69,7% reconoce tener una preferencia por el bloqueo androgénico máximo (BAM) que emplea de manera simultánea y mantenida análogo de LH-RH y antiandrógeno, frente al 30,3% de los encuestados que se señalan partidarios del bloqueo androgénico simple con análogo LH-RH exclusivamente (Figura 30).

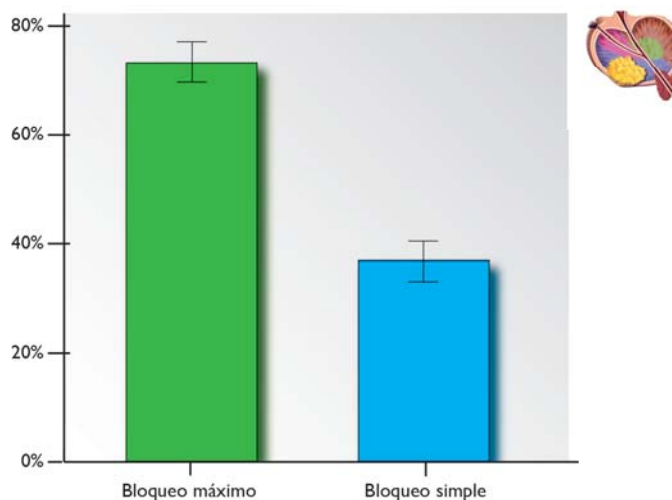


Figura 30. Porcentaje de urólogos que prefieren BAM sobre monoterapia con análogos LH-RH.



El 21,9% de los encuestados señala practicar castración quirúrgica. De ellos solo un 3% señala realizar este tratamiento en todos los casos, ningún encuestado la practica muchas veces, el 48,5% la realizan ocasionalmente y 48,5% muy raramente (Figura 31). También se ha investigado la aceptación de la hormonoterapia intermitente. El 63,7% de los urólogos reconoce la práctica de este tipo de manipulación hormonal. De ellos solo el 2,2% la realiza en todos los casos en los que instaura bloqueo hormonal, el 20% la realiza muchas veces, el 67,2% algunas veces y el 10,6% muy raramente (Figura 31 y 32).

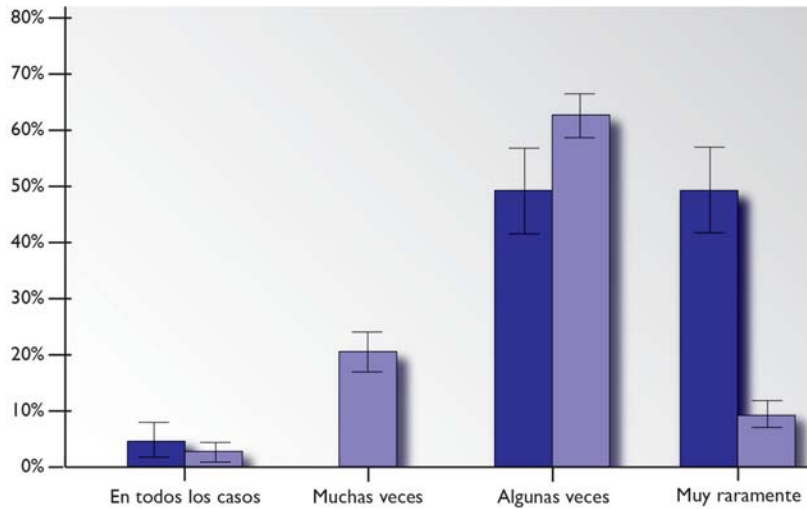


Figura 31. Realidad de uso de la castración quirúrgica, sobre un total de 61/278 encuestados (21,9%), (azul) y de la hormonoterapia intermitente, sobre 177/278 encuestados (63,7%) (violeta).

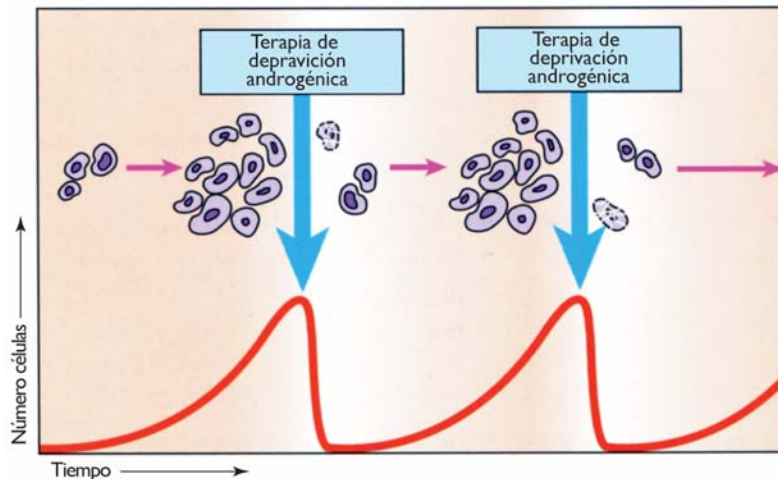


Figura 32. Principio de la terapia hormonal intermitente



Conceptualmente un 89,5% de los urólogos encuestados contestó que en la enfermedad diseminada consideraba que el momento óptimo de inicio del tratamiento hormonal es lo más precozmente posible, frente a un 10,5% que consideró que el bloqueo hormonal debiera iniciarse en la enfermedad diseminada de forma diferida cuando existan datos de progresión o dolor (Figura 33).

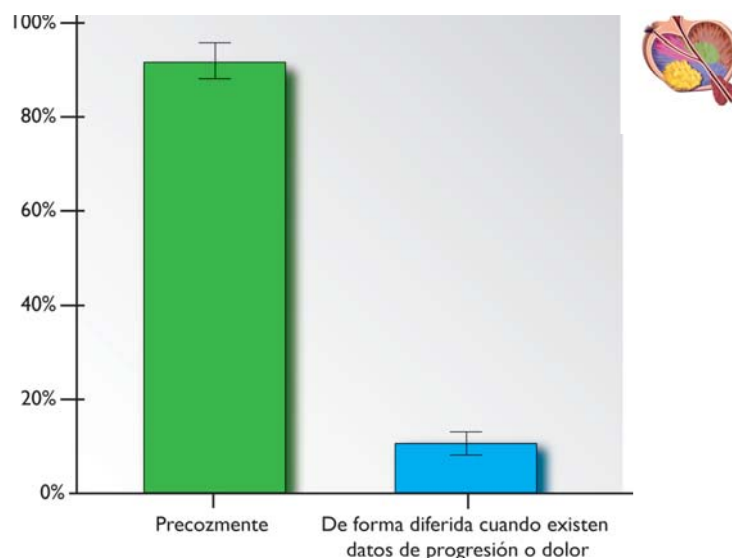


Figura 33. Momento de inicio de elección de la hormonoterapia en la enfermedad metastática.

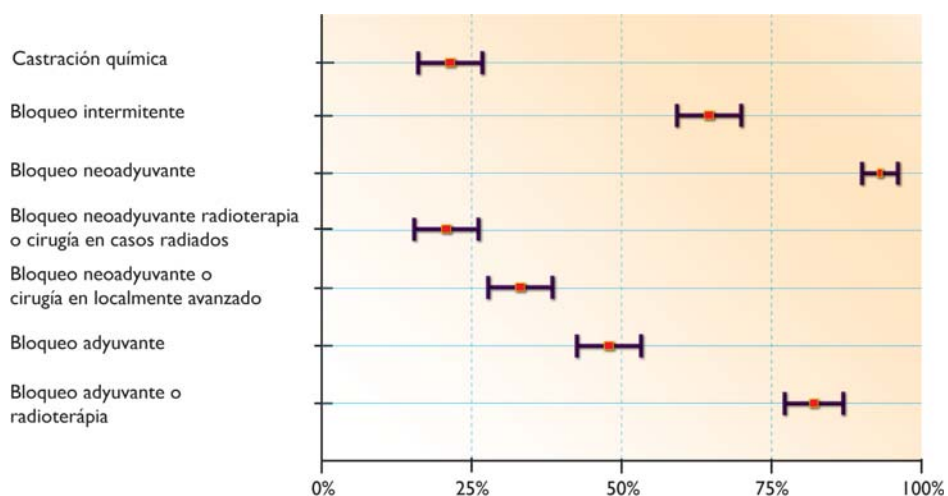


Figura 34. Algunos usos preferenciales relativos a la hormonoterapia.



Pero no sólo existen diferencias de criterio en lo que respecta al momento ideal de inicio de la hormonoterapia en la enfermedad diseminada, sino también existen diferencias de criterio en otras aplicaciones del tratamiento hormonal. Por ejemplo, mientras que el 92,8% considera de manera sistemática el bloqueo hormonal neoadyuvante a radioterapia como tratamiento ideal de la enfermedad localmente avanzada sólo un 21,3% considera apropiado el empleo de hormonoterapia neoadyuvante en tumores aparentemente localizados que van a someterse a cirugía. Este porcentaje de empleo de hormonoterapia neoadyuvante asciende al 35,3% en los casos de tumor localmente avanzado (PSA elevado, riesgo de T3) que va a someterse a cirugía (Figura 35).

En lo que respecta al empleo de hormonoterapia adyuvante a la cirugía, el 48,9% de los urólogos encuestados está a favor de su empleo para los casos que demuestran ser localmente avanzados en el espécimen histopatológico (Figura 33). Estos urólogos (135/276) diferenciaron el momento óptimo de duración del tratamiento adyuvante: 22% consideraron su necesidad durante unos meses, 49,3% durante unos años y 28,7% continuado de por vida (Figura 33). El 83% (230/277) está a favor de llevar a cabo hormonoterapia adyuvante tras radioterapia en estos mismos casos (Figura 34): 18,9% unos meses, 60,8% unos años y 20,3% continuo de por vida (Figura 35).

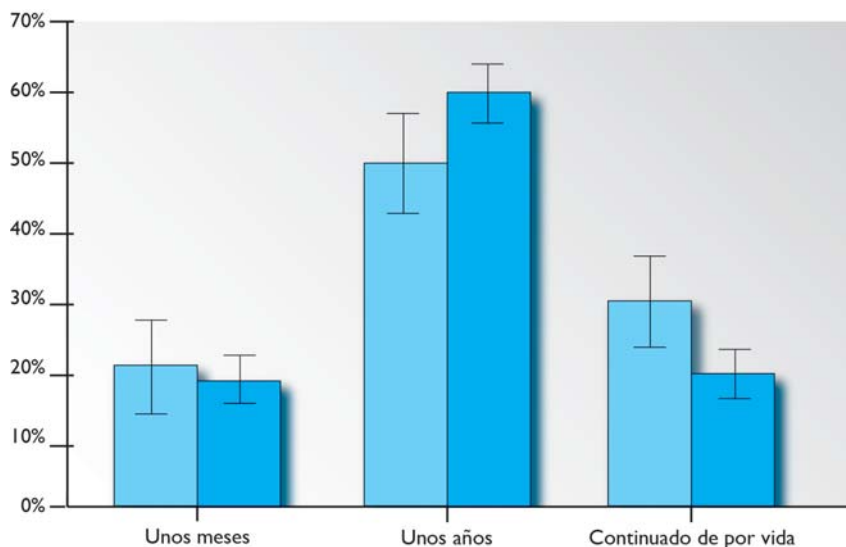


Figura 35. En caso de enfermedad localmente avanzada, tiempo deseable de bloqueo hormonal adyuvante tras cirugía (A) y tras radioterapia (B).



El 82,9% de los urólogos encuestados practican controles periódicos de testosterona en pacientes que reciben bloqueo hormonal para detectar fallos en la inhibición hormonal, aunque el 34,16% de los profesionales solo llevan a cabo esta determinación cuando hay incrementos de PSA (Figura 36).

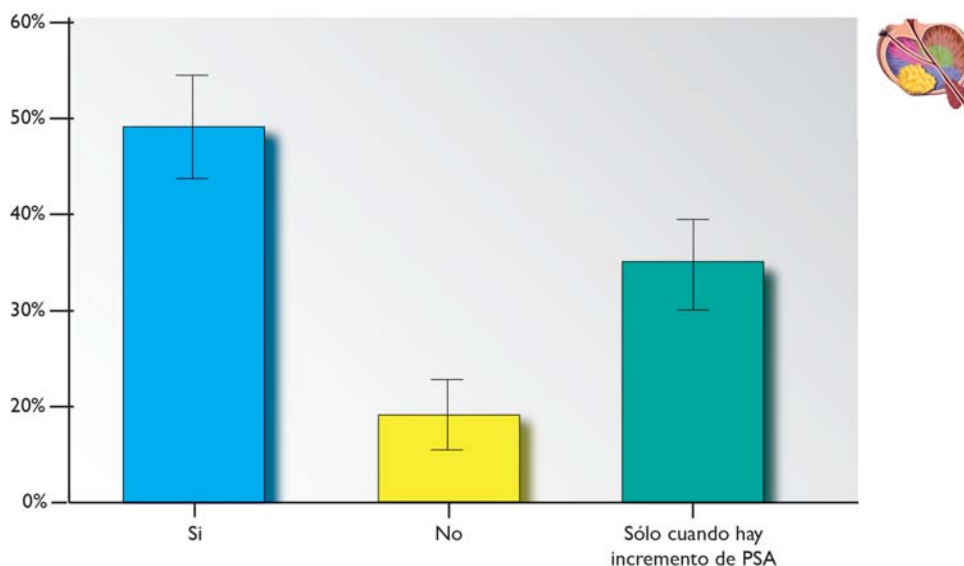


Figura 36. Criterios de opinión para la determinación de testosterona durante el seguimiento de la terapia hormonal.

5.5.5. Tratamiento de la Enfermedad Hormonorefractaria

Curiosamente existe una clara conciencia acerca de la fase de enfermedad hormonorefractaria, puesto que el 69,9% de los encuestados considera que resulta fácil definir la enfermedad resistente a castración.

En lo que respecta a los criterios de pautas de tratamiento específicas en esta fase de la enfermedad el 45,7% considera que debe abandonarse el bloqueo hormonal cuando se detecta enfermedad hormonorefractaria, el 21% tiene confianza en la administración de esteroides solos sin quimioterápico y el 77,6% es partidario de emplear estrategias de hormonoterapia de segunda línea. En este sentido, solo el 34,4% refiere poseer información actualizada sobre nuevos fármacos capaces de actuar sobre el receptor androgénico también en la enfermedad hormonorefractaria (Figura 37).

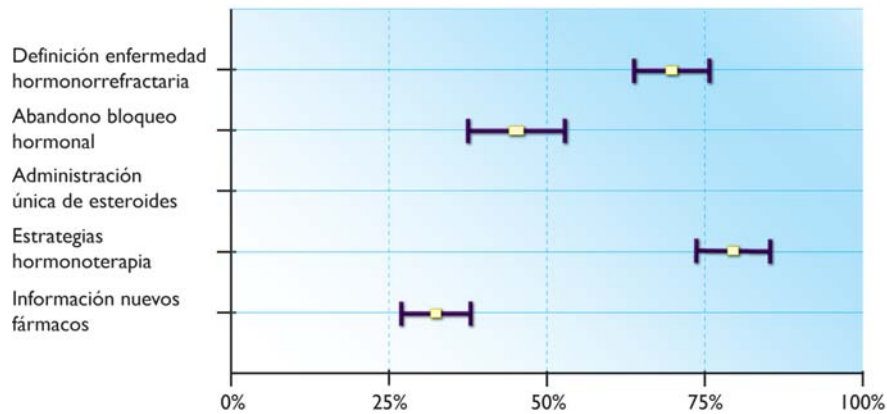


Figura 37. Algunos usos preferenciales relativos a la hormonoterapia y a hormonoterapia de segunda línea en enfermedad resistente a castración.

En lo que respecta al tratamiento activo de primera línea en enfermedad refractaria a castración, el 78,8% opina que el docetaxel es el quimioterápico indicado en esta situación, seguido del fosfato de estramustina que lo consideran como primera opción el 22,3%. Solamente el 3,3% consideran mitoxantrona como el fármaco indicado y 1,5% de los encuestados elige etopósido (VPI6) (Figura 38).

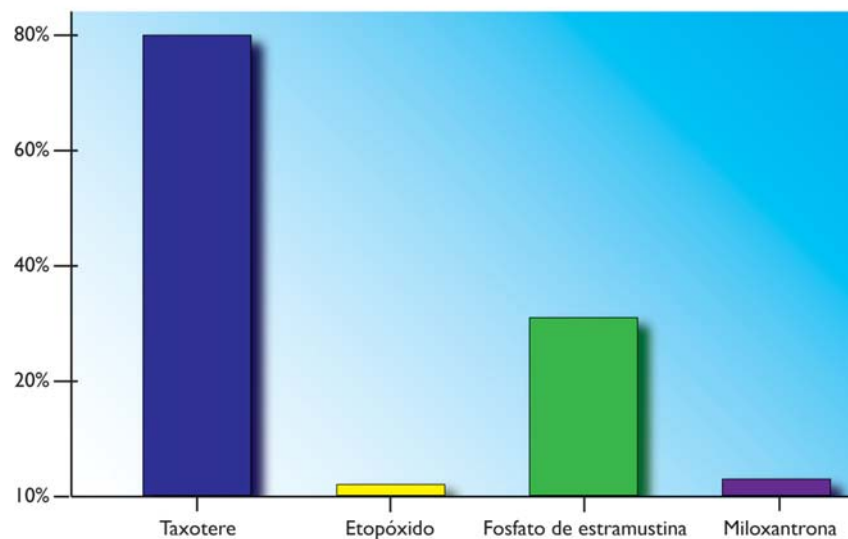


Figura 38. Tratamiento quimioterápico de elección para la enfermedad hormonorretractaria.



Igualmente, en lo que respecta al tratamiento activo de primera línea en enfermedad refractaria a castración, el 64,1% (I.C. 58,25-69,56%) opina que el quimioterápico de su elección debe ser administrado en asociación con esteroides. Curiosamente el 45,7% (I.C. 39,93-51,56%) refiere emplear bifosfonatos de manera sistemática en los pacientes con enfermedad refractaria (Figura 39).

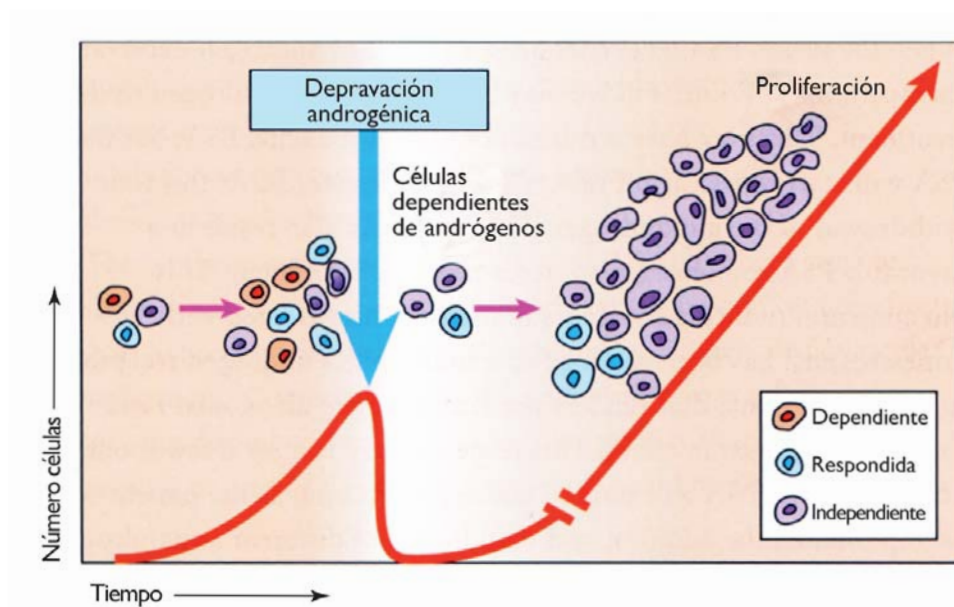


Figura 39. El escape del tratamiento hormonal resulta de la selección de clones celulares resistentes a la castración



5.6. DEFINICIÓN DE CAMPOS DE MÁXIMO INTERÉS PARA EL PROFESIONAL

En esta sección se recogen mediante extrapolación a una escala Lickert el grado de interés medio de cada uno de los principales epígrafes recogidos en la encuesta UROQUEST. La representación gráfica de los intervalos de confianza relativos a cada una de las cuestiones se sitúa en un punto de interés relativo establecido como: Poco interés; Bastante interés; Mucho interés. De esta forma cada una de las cuestiones queda representada en una zona de diferente interés para el colectivo encuestado. Estos intervalos a comparar en su rango relativo de interés pueden ser más anchos o estrechos, según la distribución de las contestaciones haya sido más o menos homogénea.

La principal utilidad de este tipo de representación estriba en poder agrupar los puntos de diferente grado de interés, según los intervalos de confianza difieran entre sí.

Lógicamente, entre aquellos intervalos que se encuentren solapados no se pueden detectar diferencias. Algunos puntos se solapan entre sí, pero no se solapan con otro o con otros puntos. De esta forma se detectan diferencias que no son cuantitativamente reseñables, pero sí tienen valor en términos estadísticos.

En primer lugar podemos apreciar que ninguno de los temas estudiados se ha definido como de Mucho interés por el colectivo. Igualmente, tampoco ningún tema ha sido definido como de Poco interés. El punto que se define como de máximo interés para los profesionales encuestados en UROQUEST es el “Desarrollo de Nuevas Terapias”. Por el contrario, los apartados “Estrategias de Quimioprofilaxis” y “Prostatectomía Radical Robótica” han sido los definidos como de menor interés en este mismo análisis. Entre estos dos extremos existen diferencias francas, sin solapamiento alguno de los intervalos de confianza.

Otros temas tratados han sido considerados de Bastante a Mucho interés: “Actitud ante el Fracaso Bioquímico”, “Continencia Asociada al Tratamiento”, “Epidemiología del Cáncer de Próstata en España”, “Cribado Poblacional basado en PSA” y “Optimización Técnica de la Biopsia”; en este mismo orden, aunque sin detectarse diferencias entre ellos en el grado de interés generado. Los puntos de interés medio y por lo tanto etiquetados como Bastante interés son “Dilemas en la Decisión Terapéutica del Cáncer Localizado” y “Papel Actual del Bloqueo Hormonal”. La posición de otro grupo de temas puede definirse como Bastante a Poco interés. En este entorno están: “Prostatectomía Radical Laparoscópica”, “Vida Sexual del Paciente con Cáncer de Próstata”, “Novedades en el Diagnóstico por Imagen” y “Novedades en el Diagnóstico Molecular” (Figura 39).



En resumen, este análisis puede apreciarse gráficamente en la Figura 39 y de manera relativa en la Tabla III, otorgando niveles de interés desde teóricamente 1 (máximo interés) hasta 5 (mínimo interés).

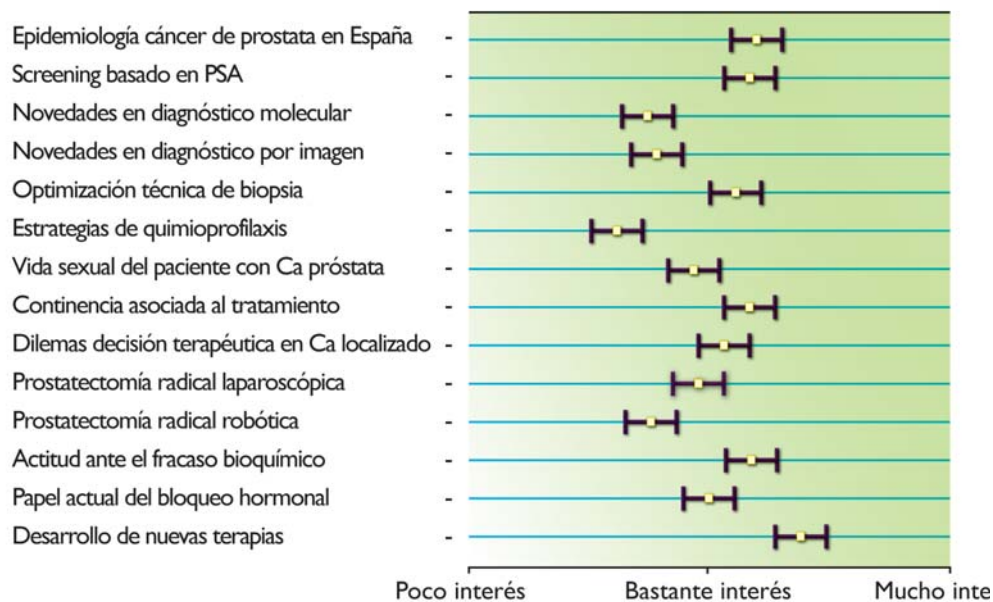


Figura 38. Grado de interés para los profesionales respecto a los diferentes temas tratados en la encuesta UROQUEST.



TABLA III
NIVELES DE INTERÉS RELATIVO PARA CADA TEMA DE I (MÁXIMO)
A 5 (MÍNIMO)

1	Desarrollo de Nuevas Terapias
2	Actitud ante el Fracaso Bioquímico - Continencia Asociada al Tratamiento - Epidemiología del Cáncer de Próstata en España - Cribado Poblacional basado en PSA - Optimización Técnica de la Biopsia
2	Dilemas en la Decisión Terapéutica del Cáncer Localizado - Papel Actual del Bloqueo Hormonal
4	Prostatectomía Radical Laparoscópica - Vida Sexual del Paciente con Cáncer de Próstata - Novedades en el Diagnóstico por Imagen - Novedades en el Diagnóstico Molecular
5	Prostatectomía Radical Robótica - Estrategias de Quimioprofilaxis

En resumen, podemos concluir que las preferencias formativas más destacadas en este estudio, teniendo en cuenta los principales apartados temáticos del mismo, son: Epidemiología del Cáncer de Próstata en España (en el grupo Diagnóstico y Evaluación del Cáncer de Próstata), Continencia Asociada a Tratamiento (en el grupo Prevención y Calidad de Vida) y Desarrollo de Nuevas terapias (en el grupo Aspectos Terapéuticos).

Se plantea seguidamente una discusión que tiene en cuenta los principales resultados de la encuesta Uroquest analizados a la luz de la evidencia disponible en dos documentos de gran valor: La Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata (Sistema Nacional de Salud) editada en 2008, y la *European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer* (European Association of Urology) revisadas recientemente en 2011. Ambos documentos de consenso son las principales directrices de las que disponemos actualmente en nuestro entorno de práctica clínica (62-64). La guía de la EAU supone un documento más actualizado, puesto que ha sido realizado también entre los años 2009 y 2010. Se tendrá en cuenta además los cambios recogidos en este documento en la actualización del 2011. Esta perspectiva dinámica en el tiempo ayudará a interpretar mejor los datos de Uroquest, también recogidos durante 2008 y analizados entre 2009 y 2010, que son ahora interpretados críticamente por primera vez.



VI. DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud de la población masculina, debido a su alta prevalencia, a que es una de las principales causas de muerte en varones españoles y a que afecta a la calidad de vida de los pacientes. La elección de la opción terapéutica más adecuada en los hombres con cáncer de próstata es compleja debido a diferentes factores. Se debe considerar la situación clínica del paciente, pero también es muy relevante considerar el perfil de los efectos adversos de las distintas alternativas terapéuticas, que en ocasiones suponen un gran impacto en la calidad de vida del afectado.

Si además tenemos en cuenta la gran variabilidad existente en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de próstata, parece imprescindible considerar y conocer los patrones de interés y la opinión de los profesionales. Esa es la principal aplicación de estrategias como la encuesta Uroquest: conocer la opinión real de los profesionales y evaluar las diferencias existentes entre esta práctica real y la práctica teórica expresada en las Guías de Práctica Clínica al uso. Una vez realizado este ejercicio de reflexión podremos saber por un lado qué puntos interesan más a los profesionales y, sobre todo, cuáles son sus necesidades formativas y en qué aspectos existe una importante fricción entre lo que se cree correcto y lo que los expertos consideran correcto.

6.1. La Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata (SNS)

En el año 2003 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) creó el Proyecto Guía Salud con objeto de la mejora en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, a través de actividades de formación y de la configuración de un registro de guías de práctica clínica (GPC). Desde entonces, el Proyecto Guía Salud, financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, ha evaluado decenas de GPC, de acuerdo con criterios explícitos generados por su comité científico, las ha registrado y las ha difundido a través de Internet.

A principios del año 2006 la Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud elaboró el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud que se despliega en 12 estrategias. El propósito de este plan es incrementar la cohesión del SNS y ayudar a garantizar la máxima calidad de la atención sanitaria a todos los ciudadanos con independencia de su lugar de residencia. Se encargó la elaboración de ocho GPC a diferentes agencias y grupos expertos



en patologías prevalentes relacionadas con las estrategias de salud. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de esta neoplasia y la variabilidad existente en su manejo clínico, y en el marco del convenio de colaboración con las agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias, el Ministerio encomendó al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS, principalmente a especialistas del Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza, la elaboración de la presente guía basada en la evidencia sobre tratamiento de cáncer de próstata (62).

En 2007, el proyecto profundizó en la elaboración de la GPC que tiene como objetivo proporcionar a los profesionales recomendaciones basadas en la evidencia científica para abordar el manejo de este proceso, ofreciendo las alternativas terapéuticas idóneas para cada situación clínica. Ha sido llevada a cabo con el esfuerzo de un importante grupo de especialistas y expertos (TABLA IV) y, a pesar de su relativa antigüedad, supone una de las mejores herramientas formativas en nuestro entorno acerca del manejo clínico de esta enfermedad.

TABLA IV AUTORÍA DE LA GPC SOBRE TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Grupo de trabajo: Antonio Antón Torres, Ángel Borque Fernando, Verónica Calderero Aragón, Ricardo Escó Barón, Elvira Elena García Álvarez, M^a Jesús Gil Sanz, Mercedes Martín Valenciano, Agustina Méndez Villamón, Luis Plaza Mas, Luis Ángel Rioja Sanz, Alberto Sáenz Cusí, Martín Tejedor Gutiérrez, Carmen Velilla Millán

Coordinación: Luis Ángel Rioja Sanz (Clínica); Juan Ignacio Martín Sánchez, José M^a Mengual Gil (Metodológica)

Colaboradores: Montserrat Salas Valero, Silvia Castán Ruiz, Raquel Espílez Ortiz, Alberto Fantova Alonso, Ana Marco Valdenebro, M^a Pilar Medrano Llorente, Joaquín Carballido, Antoni Gelabert Mas, Pedro José Prada Gómez, Isabel Rodríguez Rodríguez, Carlos Tello Royloa

Revisión externa: Joaquim Bellmunt Molins, Francisco Gómez Veiga, José López Torrecilla, Juan Morote Robles, Alfredo Rodríguez Antolín, Milagros Sagüillo Antolín, Anna Quintanilla Sanz.

Sociedades colaboradoras: Asociación Española de Urología, Sociedad Española de Oncología Radioterápica, Sociedad Española de Oncología Médica, Asociación Española de Enfermería en Urología



6.2. Las guía EAU cáncer de próstata, revisión 2011

Las guías de práctica clínica han experimentado una enorme transformación durante la última década, debido a la búsqueda exhaustiva de datos en la literatura y a la sistematización en la fase de evaluación de dichos datos y las fórmulas para el establecimiento de conclusiones. Los aspectos más fundamentales en los que se basan actualmente las guías clínicas son la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

La búsqueda y ordenación de los datos publicados permite localizar las evidencias más fiables para cada concepto (por ejemplo: qué beneficio funcional se ha obtenido para cada tratamiento quirúrgico frente al cáncer de próstata), estableciendo niveles de calidad de evidencia (para cada dato o grupo de datos) en función de la consistencia de las observaciones (los meta-análisis y los ensayos aleatorizados son las mejores fuentes).

Una vez reunidas las mejores evidencias es posible establecer recomendaciones, que serán más fuertes y consistentes cuanto mayor sea la calidad de la evidencia en la que se sustentan. Cuando se formulan recomendaciones, el grupo elaborador de una guía debe plantear claramente el beneficio resultante de seguir una determinada recomendación. Con evidencias de calidad es posible establecer recomendaciones convincentes. Las etapas de recopilación de datos, establecimiento de evidencias (con su grado de calidad) y elaboración de recomendaciones (con su grado de fuerza) son las más críticas en el proceso de elaboración de una guía clínica.

El equipo de la guía clínica sobre el cáncer de próstata de la European Association of Urology (EAU) ha elaborado este documento de guía clínica con el fin de ayudar a los profesionales médicos en la evaluación del tratamiento basado en datos científicos del cáncer de próstata. El equipo multidisciplinar de expertos consta de urólogos, oncólogos radioterápicos, un oncólogo médico y un anatomopatólogo. Siempre que ha sido posible, se ha asignado un grado de comprobación científica (GCC), un grado de recomendación (GR) o ambos. La finalidad de la graduación de las recomendaciones es proporcionar transparencia entre los datos científicos de fondo y la recomendación efectuada. Ha de resaltarse que la presente guía clínica contiene información relativa al tratamiento de un paciente concreto con arreglo a una estrategia general normalizada.



TABLA V AUTORÍA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN 2011 EAU GUIDELINE PROSTATE CANCER

Bellmunt J	Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España
Bolla M:	Departamento de Radioterapia, C.H.U. Grenoble, Grenoble, Francia
Heidenreich A:	Departamento de Urología, Universidad RWTH Aachen, Aachen, Alemania
Joniau S	Departamento de Urología, Hospital Universitario, Lovaina, Bélgica
Mason M	Departamento de Oncología y Medicina Paliativa, Velindre Hospital, Cardiff, Reino Unido
Matveev F	Departamento de Urología, Academia Rusa de Ciencia Médica, Centro de Investigación del Cáncer, Moscú, Rusia
Mottet, N:	Departamento de Urología, Clinique Mutualiste de la Loire, Saint Etienne, Francia
Schmid HP	Departamento de Urología, Kantonspital St. Gallen, St. Gallen, Suiza
van der Kwast T	Departamento de Patología, Red Universitaria de Salud, Toronto, Canadá
Wiegel T	Departamento de Oncología Radioterápica, Hospital mUniversitario Ulm, Ulm, Alemania
Zattoni F:	Departamento de Urología, Universidad de Padua, Padua, Italia

La guía clínica sobre el cáncer de próstata se publicó por primera vez en 2001, con actualizaciones parciales en 2003 y 2007, seguido de una actualización a texto íntegro completo en 2009. Esta publicación de 2010 supone una actualización considerable. Se han tenido en cuenta todos los artículos publicados entre enero



de 2009 (actualización anterior) y enero de 2010. En todas las bases de datos se identificó un total de 11.834 registros. El equipo de expertos revisó estos registros para seleccionar los artículos con el mayor grado de comprobación científica con arreglo a un esquema de valoración adaptado de los Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Se han revisado todos los apartados, salvo aquellos que se han considerado actuales en la edición previa de 2009: Generalidades, Factores de riesgo, Estadificación y Seguimiento después del tratamiento primario con intención curativa.

Recientemente se ha publicado en 2011 la puesta al día de las últimas modificaciones en formato resumido (63-65) (TABLA V). Existen varias versiones diferentes de esta Guía clínica sobre el cáncer de próstata, incluida una guía de referencia rápida y varios documentos traducidos. Todos los textos pueden verse y descargarse para uso personal en el sitio web de la sociedad: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

6.3. Desviaciones detectadas en la Encuesta UROQUEST

Desde luego que cuando los encuestados en Uroquest respondieron a sus preguntas lo hicieron sin tener la sensación de que iban a ser analizados. De hecho, no existe respuesta correcta o respuesta no válida a las preguntas que estaban siempre basadas en “cree Ud...” o “considera Ud...”. Nada más lejos de plantear si las opiniones vertidas en Uroquest son verdaderas o falsas. No es justo comparar opiniones con recomendaciones. Lo que en este análisis planteamos es intentar analizar no solo la variabilidad registrada en las respuestas; sino lo que es más, la variabilidad detectada entre las opiniones mayoritarias y lo que admitimos como consenso real según la experiencia derivada de la GPG del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Guía EAU que recogen el sentir racional de las opiniones de los expertos y de la reflexión crítica de la literatura más actualizada sobre la evidencia científica existente en el tema.

6.3.1. Respecto a las consideraciones diagnósticas

En lo que respecta a los datos epidemiológicos actualmente se está llevando a cabo el Registro Nacional de Cáncer de Próstata, como estrategia oficial de la Asociación Española de Urología. Este registro servirá para tener datos propios actuales acerca de la prevalencia e incidencia del cáncer de próstata en España.

Lógicamente la Guía EAU no recoge esta preocupación (63), aunque señala por un lado que el cáncer de próstata es la neoplasia sólida más común en Europa,



con una tasa de incidencia de 214 casos por cada 100.000 varones, lo que supera al cáncer de pulmón y colorrectal (1). También especifica que esta enfermedad afecta más frecuentemente a los varones de mayor edad, por lo que constituye una importante preocupación en cuanto a la salud en los países desarrollados cuya población está claramente envejecida o envejeciendo. De hecho, también especifica que en torno al 15% de los cánceres de próstata suceden en varones de países desarrollados, en comparación con el 4% de los casos que se presentan en varones de países en vías de desarrollo (66). Este documento recuerda también que existen grandes diferencias regionales en las tasas de incidencia de la enfermedad, que varía de los 68,8 de Malta a 182 de Bélgica (66).

Según datos recogidos en la introducción de la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo (62), la prevalencia estimada en España en el año 2001 fue de 157,9 casos/100.000 habitantes. De ellos, un 21% habían sido diagnosticados en el año previo; un 46%, en los 4 años anteriores; 23%, entre 5 y 10 años antes, y un 10% llevaban enfermos más de 10 años (67). También se señala que la prevalencia del cáncer de próstata está aumentando, y que es previsible que esta tendencia continúe debido a varios factores, como la detección de un mayor número de casos en fases más precoces de la enfermedad, el aumento de la supervivencia gracias a mejoras diagnósticas y terapéuticas, y la mayor esperanza de vida de la población (68). Esta guía especifica el hecho de que muchos tumores de próstata permanecen latentes, pues sólo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente (69).

La GPC reconoce la dificultad para estudiar la incidencia del cáncer de próstata, dado el escaso número de registros poblacionales de cáncer existentes (68). Ahora bien, a partir de los datos disponibles estima que del total de los 543.000 casos nuevos de cáncer de próstata que aparecieron en el mundo (en el año 2000) en España se detectaron 10.659 casos nuevos (en el año 1998) (70). La tasa ajustada a la población europea calculada en nuestro país es de 45,33/100.000 habitantes (62), lo que puede ser una de las tasas más bajas de la Unión Europea, que ese mismo año tuvo una tasa de 68/100.000 habitantes (68,69). Posiblemente los nuevos y más fiables registros que están llevándose a cabo ahora corrijan en parte estas diferencias. De hecho, es una observación admitida que la incidencia del cáncer de próstata ha aumentado en todos los registros españoles en las décadas de los 80 y los 90, lo que puede explicarse parcialmente por una información de mejor calidad, pero también por el aumento de la esperanza de vida (lo que incrementa la edad poblacional), la utilización generalizada del PSA desde finales de los 80 que permite la detección de la enfermedad en fases más precoces el empleo de mejores métodos de imagen para el estudio de la patología prostática.



Con respecto a la mortalidad por cáncer de próstata en nuestro entorno, el documento GPC recoge un incremento progresivo de la tasa de mortalidad en España, hasta 1998 cuando se alcanzó una tasa de 24 muertes por cada 100.000 habitantes, (66,69,71). Posteriormente esta tasa empezó a disminuir, probablemente gracias a mejoras en el diagnóstico y tratamiento del proceso; así como de una mejor certificación de la causa de muerte, alcanzándose en el año 2005 una tasa de 18,22/100.000 habitantes (69,71).

La inmensa mayoría de los encuestados en Uroquest (97,9%) piensan que cabe la posibilidad de mejorar el registro disponible. Curiosamente 2 de cada 3 profesionales refirió conocer la existencia de un registro de cáncer de próstata en la Comunidad Autónoma que trabaja y 1 de cada 3 encuestados admitió llevar a cabo un registro propio en su centro de trabajo de los casos atendidos. El Registro Nacional de la Asociación Española de Urología no estaba incluso planteado en el momento de la realización del Uroquest. La epidemiología del cáncer de próstata en España y la necesidad de llevar a cabo esta iniciativa ya se contempló como uno de los temas de mayor interés relativo para los encuestados (el 4º de un total de 14 items).

En lo que respecta al cribado poblacional del cáncer de próstata la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo no toma partido alguno por el tema. Por el contrario la Guía EAU sí que reflexiona sobre el dilema y emite recomendaciones razonadas. Reconoce que actualmente no se dispone de indicios suficientes para la instauración de programas de cribado del total de la población para la detección precoz del CP en todos los varones (72). Revisa las conclusiones derivadas de dos grandes ensayos aleatorios: el Ensayo para cáncer de próstata, de pulmón, colorrectal y de ovario (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary [PLCO]) en EEUU y el Estudio Europeo aleatorizado de detección de cáncer de próstata (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC]) en Europa (73,74).

El ensayo PLCO llegó a la conclusión de que la mortalidad en individuos con cáncer de próstata detectado mediante cribado fue muy baja, sin presentar diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Posiblemente estos resultados se deban a una elevada tasa de contaminación, lo que inhabilita este estudio para determinar si el cribado poblacional realmente influye en la mortalidad por cáncer de próstata. El estudio ERSPC llegó a la conclusión de que el cribado basado en PSA reduce la tasa de fallecimientos por la enfermedad en un 20%, pero se asocia con alto riesgo de tratamiento excesivo. Las verdaderas ventajas de este estudio se hacen evidentes tras 10-15 años de seguimiento, especialmente por el impacto que tiene la reducción del 41% en el desarrollo



de metástasis en el grupo de estudio de cribado. Además, reconoce que aún no se ha evaluado apropiadamente la carga económica y los efectos secundarios resultantes de un cribado intensivo.

Por ello, desde la EAU y con el consenso de las principales sociedades urológicas, basándose en los resultados de estos dos grandes ensayos aleatorios se ha llegado a la conclusión de que el cribado de grandes poblaciones no es conveniente (63). Estos datos reflejan que la opinión vertida en los encuestados de Uroquest es más activa respecto al cribado poblacional que lo que actualmente se recomienda desde las sociedades científicas. De hecho, 1 de cada 2 encuestados señaló que consideraba necesario llevar a cabo un cribado sistemático del cáncer de próstata. En este sentido 2 de cada 3 incluso consideraron ya que la realización sistemática de PSA puede reducir la mortalidad específica de la enfermedad. En el momento de desarrollo de la encuesta se desconocían los resultados publicados por PCLO y ERSPC (73-75). Ahora bien, los resultados de opinión y las recomendaciones actuales son menos disonantes en el punto de si debe llevarse a cabo o no PSA como actividad preventiva en varones mayores. El 71% de los encuestados señaló que está de acuerdo en no practicar PSA rutinario a personas mayores. Las recomendaciones derivadas de las guías de la EAU van en este mismo sentido, puesto que no se recomienda la repetición de pruebas de PSA en varones >75 años con PSA <3 ng/ml debido al riesgo extremadamente bajo que presentan de muerte por la enfermedad (76).

También existe una elevada concordancia en el concepto de considerar que la detección precoz o cribado oportunista a pacientes bien informados es mejor estrategia que el cribado poblacional sistemático (63). De hecho, aunque sólo el 23,2% de los encuestados en Uroquest se señalaron como participantes en alguna campaña activa de cribado poblacional, el 62,7% de los profesionales consultados distinguía entre cribado y detección precoz, y se señalaba más partidario de la detección temprana de la enfermedad.

En lo que respecta al manejo de la información y al consentimiento informado para la realización de PSA, el 63% de los profesionales del Uroquest informaba convenientemente a sus pacientes de los riesgos y beneficios que implica practicarse un PSA. Esta recomendación se señala también en la guía EAU como que debería consensuarse entre paciente y médico, teniendo en cuenta la información disponible y las distintas ventajas e inconvenientes de llevar a cabo la determinación de PSA sérico. Globalmente, podemos decir que el screening del cáncer de próstata basado en PSA también se contempló en Uroquest como uno de los temas de mayor interés relativo para los encuestados (el 5° de un total de 14 items).



Teniendo en cuenta el uso de derivados de PSA y otros marcadores existen puntos importantes a destacar según datos de la encuesta Uroquest y la información más actual descrita en la Guía EAU. Según los resultados de Uroquest parece que a nivel de corriente de opinión el empleo de los rangos de PSA según edad y de la fracción libre de PSA (cociente PSA libre/ PSA total) ha desplazado a la densidad de PSA como elemento de consideración principal previo a la realización de la biopsia prostática. Estos mismos datos se recogen en la actualización del 2011 de la Guía EAU, que detalla diversas modificaciones en el valor del PSA sérico para mejorar la especificidad de este marcador en la detección precoz del cáncer de próstata, entre otras la densidad de PSA, la densidad de PSA de la zona de transición, los intervalos de referencia específicos de la edad y las formas moleculares del PSA (63).

TABLA VI

RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN RELACIÓN CON VALORES REDUCIDOS DE PSA

Nivel de APE (ng/ml)	Riesgo de CP (%)
0-0,5	6,6
0,6-1	10,1
1,1-2	17,0
2,1-3	23,9
3,1-4	26,9

Las Guías EAU en la edición 2011 tienen en cuenta, más que los niveles de rango de PSA asociados a los grupos de edad, los niveles reducidos de PSA sobre los que puede establecerse una probabilidad de presencia de cáncer (Tabla VI). Este concepto no está recogido en ninguno de los apartados de la encuesta Uroquest, muy posiblemente se deba a que esta preocupación ha sido desarrollada posteriormente.

De hecho, el concepto de que es necesario definir el umbral de PSA que indique el mayor riesgo de cáncer de próstata es una idea desarrollada con profundidad en la Guía EAU (63) y al que muchos profesionales no están acostumbrados, porque asumen que el nivel de PSA “anómalo” es >4 ng/



ml. Igualmente las Guías EAU señalan que la situación en la que se encuentra la interpretación clínica de los resultados de PSA total (PSAt) o del porcentaje de PSA libre (PSAI) es complicada por temas de calibración (63). Aún con todo, el uso de PSA l/ PSAt reduce significativamente el número de biopsias innecesarias y aumenta también significativamente la tasa de detección del cáncer de próstata (63). Por otro lado, los dos conceptos de velocidad del PSA y tiempo de duplicación del PSA tienen un uso limitado para el diagnóstico del cáncer de próstata, a pesar de que pueden proporcionar información adicional en comparación con el PSA aislado (77,78).

El 89% de los encuestados en Uroquest emplea de forma rutinaria el PSA libre, el 85,4% los rangos de PSA según edad y el 48,4% la densidad de PSA. En resumen, estos datos están bastante en consonancia con la realidad teóricamente deseable, según las recomendaciones de la Guía EAU en su versión más actualizada.

Por el contrario, en lo que respecta al empleo de nuevos marcadores no existe gran concordancia, ni tampoco existe siquiera interés en este campo, puesto que las novedades en el diagnóstico molecular supone en Uroquest uno de los temas de menor interés relativo para los encuestados (el duodécimo de un total de 14 ítems). Pongamos como ejemplo el hecho de que solo el 14,6% de los encuestados refiere emplear en su entorno de trabajo marcadores de reabsorción ósea. Además, en lo que respecta a la identificación de marcadores prometedores en este campo (PCA3, metilación anómala de GDNF u otros genes) 1 de cada 2 encuestados reconoció tener en este tema ningún interés. Por otro lado, solamente el 38,5% identificó PCA3 como un posible marcador prometedor y tan sólo el 14,4% señaló la metilación anómala del ADN como un tema interesante. La Guía EAU reconoce que el PCA3 podría tener utilidad para identificar cáncer en varones con biopsias inicialmente negativas a pesar de un PSA elevado, pero aún así la determinación de PCA3 sigue siendo experimental. La Guía EAU señala también que en un futuro próximo es posible que varias pruebas diagnósticas moleculares pasen del laboratorio al contexto clínico; por ejemplo, la detección de genes de fusión TMPRSS2-erg específicos de cáncer de próstata en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático (65,79,80). No obstante, la realidad es que hasta ahora ninguno de los biomarcadores señalados se utiliza habitualmente para asesorar a pacientes concretos sobre la necesidad de practicar o no una biopsia de próstata.

En lo que respecta al diagnóstico por imagen existe en los datos procedentes de la encuesta Uroquest importantes diferencias en la disponibilidad de los métodos de imagen especiales. Uno de cada 10 profesionales no dispone de RNM, 1 de cada 3 carece de PET o PET-TAC y de doppler-color. Realmente



confesaban emplear RNM de manera rutinaria el 75,4%, PET el 34,9% y doppler-color el 25,1%. Además una elevada proporción de profesionales que disponen de RNM en su entorno no emplean el potencial real de esta técnica, puesto que solo el 58% emplea la RNM endorectal con contraste, el 24,9% la espectroscopía de protón y simplemente el 17% emplea el estudio multiparamétrico de la próstata (estudio de imagen mediante RNM con espectroscopía, mapa ADC y estudio de perfusión). Estos datos son realmente acordes con el hecho de que las novedades en el diagnóstico por imagen fueron contempladas en Uroquest como uno de los temas de menos interés relativo para los encuestados (el undécimo de un total de 14 items). No obstante, sorprende por tanto que la aceptación de la RNM y del PET sea tan elevadas en Uroquest.

La Guía EAU considera que incluso con la llegada del doppler color y el power doppler para ayudar a identificar la vascularización tumoral, la precisión de la ecografía transrectal en la estadificación local sigue siendo inadecuada (63). La RNM muestra una mayor precisión en cuanto a si la enfermedad es uni o bilateral (evaluación de T2) que el tacto rectal, la ecografía transrectal y el TAC. Lo mismo sucede para la evaluación de la extensión extracapsular (evaluación de T3) o la afectación de órganos adyacentes (evaluación de T4). La incorporación de RNM con contraste dinámico mejorado puede ser de utilidad en casos equívocos (81,82). Para la valoración de metástasis ósea; es decir, para la evaluación del estadio M, la Guía EAU prefiere gammagrafía ósea; aunque especifica que esta prueba puede que no esté indicada en pacientes asintomáticos si el nivel de PSA sérico es < 20 ng/ml en presencia de tumores bien diferenciados o diferenciados de forma moderada. Para los casos equívocos el PET con 18F-fluorodeoxiglucosa o el PET/TAC podrían resultar valiosos, especialmente para diferenciar las metástasis activas y los huesos en proceso de curación (63).

La optimización técnica de la biopsia de próstata es uno de los puntos clave en el apartado del diagnóstico de la enfermedad. De hecho este punto se considera en Uroquest un tema de importante interés relativo para los encuestados (el 6° de un total de 14 items). En general los datos derivados de la encuesta llevada a cabo sobre profesionales distan muy poco de las recomendaciones recogidas en la Guía EAU. El diagnóstico de cáncer de próstata depende siempre de la confirmación histopatológica. La biopsia sistémica transrectal ecodirigida es el método recomendado en la mayoría de casos en que se sospeche neoplasia. Se recomienda un mínimo de 10 muestras obtenidas mediante biopsia sistemática dirigida lateralmente, con quizás más muestras en próstatas con un volumen > 40 ml.

No se recomiendan las biopsias de la zona de transición en el primer conjunto de biopsias debido a las bajas tasas de detección. Se justificaría un



conjunto de biopsias de repetición en casos con indicación persistente; es decir, ante tacto rectal con resultado anómalo, PSA elevado o hallazgos histopatológicos que sugieran tumor maligno en la biopsia inicial sin poder concluir definitivamente el diagnóstico. En cuanto a las biopsias repetidas no es posible hacer recomendaciones generales para pacientes que han recibido biopsias en varias ocasiones (hasta tres o más). De hecho, la decisión debe tomarse en función de cada paciente individual. Se puede ofrecer a los pacientes inyección periprostática transrectal con anestésico local como analgesia eficaz cuando se sometan a biopsias de próstata (63). Según datos derivados de Uroquest el propio urólogo realiza la biopsia de próstata en el 85,4% de los casos y el número de cilindros que habitualmente realiza es menor en el caso de una primera biopsia que en el de biopsias repetidas (Tabla VII).

TABLA VII.

NÚMERO DE CILINDROS RECOGIDOS POR LOS ENCUESTADOS EN UROQUEST

	Biopsia Inicial	Biopsia repetida
Sextantes (6 cilindros)	32,2%	7%
Incluye ZT (8 cilindros)	26,3%	19,6%
Ampliada (10-12 cilindros)	41,5%	73,4%
Saturación (según vol, >12)	2,5%	97,4%

Respecto al número de cilindros a extraer en función de la edad y del volumen prostático, sólo un 20,5% de los urólogos lo tienen en cuenta en su práctica clínica, aunque el 46,5% consideran que deben tenerse en cuenta estos factores a la hora de determinar el número de cilindros por biopsia.

No existe una recomendación expresa en la Guía EAU respecto a la realización de biopsias de repetición ampliadas, y literalmente expresa que este tipo de técnica se puede ofrecer. Parece que en nuestro entorno esta práctica se encuentra bastante difundida. Tampoco existe recomendación cerca del momento en el que debe dejar de practicarse una biopsia prostática que es en repetidas ocasiones negativas. El 24,7% de los encuestados en Uroquest dejan de llevar a cabo



una cuarta biopsia con tres resultados previos negativos, mientras que el 71,6% de los profesionales considera que ni siquiera en esa situación debiera de dejarse de realizar y continúa indicando más biopsias ante la persistencia de la sospecha. Este punto posiblemente necesite mayor aclaración en futuras revisiones.

Finalmente en cuanto a los hallazgos histológicos que hacen necesario repetir la biopsia la mayoría de los urólogos continúan realizando biopsia repetida ante un caso de PIN de alto grado; de hecho, el 71,5% de los encuestados en Uroquest así lo hace. Este hallazgo no coincide con las recomendaciones de la Guía EAU, que específicamente señala que debe repetirse biopsia ante una proliferación acinar atípica en una biopsia previa, aunque los intervalos acerca de cuándo hacerlo no están bien definidos. De hecho, en esta circunstancia, cuanto más se tarda en llevar a cabo la biopsia repetida mayor tasa de detección de cáncer existe (83). El PIN de alto grado según la Guía EAU solo será indicación de nueva biopsia si se produjese en varios focos (83). No existe mención alguna acerca de si debe plantearse la repetición de una biopsia prostática cuando se detecta atrofia postinflamatoria (PIA) en una biopsia de próstata.

Una recomendación expresa de la última revisión de la Guía EAU es que si sigue existiendo la sospecha clínica de cáncer de próstata a pesar de biopsia previa con resultado negativo puede llevarse a cabo estudio RNM para investigar la posible existencia de un cáncer de próstata situado en la zona anterior, sobre la que podrá llevarse posteriormente nueva biopsia prostática (63).

6.3.2. Respecto a las recomendaciones preventivas del proceso

La Guía EAU y la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo carecen de recomendaciones específicas acerca de la prevención del cáncer de próstata. En el momento en el que se planteó la encuesta Uroquest era un tema candente la posible indicación en estudio de dutasteride, tal y como lo había sido años antes finasteride, para la quimiopprofilaxis del cáncer de próstata. Por ello, el 29,5% de los encuestados consideraron que era posible llevar a cabo estrategias de prevención del cáncer de próstata mediante fármacos. Tres de cada cuatro urólogos pensaron que dutasteride era la molécula ideal para llevar a cabo este tipo de iniciativas.

En el momento en el que se llevó a cabo la encuesta Uroquest se habían publicado ya las controvertidas conclusiones relativas al ensayo Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) llevado a cabo con finasteride (84) y estaba en marcha el análisis del ensayo clínico REDUCE con dutasteride (85). Realmente, a pesar de la actividad de ambas moléculas en reducir el riesgo global de cáncer de próstata, e incluso de la posibilidad de que dutasteride sea coste eficaz a este respecto, no se ha conseguido indicación expresa para la prevención farmacológica de la enfermedad. Este tema supone un



punto de interés importante, que no ha llegado a ser recogido apropiadamente en ninguno de los documentos analizados.

Lo mismo puede decirse en lo que respecta a las diferentes estrategias de profilaxis alimenticia. El 32% de los encuestados creen que es posible plantear este tipo de cuidados, aunque las opiniones expresadas acerca de cuál o cuáles son las sustancias más proclives a emplearse para la prevención de la enfermedad muestran gran diversidad (TABLA VIII). No obstante, estos datos son solamente opiniones.

TABLA VIII

SUSTANCIAS CONSIDERADAS DE UTILIDAD EN PROFILAXIS ALIMENTICIA POR LOS ENCUESTADOS EN UROQUEST

	% sobre los que creen en prevención	% sobre total de encuestados
Selenio	55,5%	17,8%
Licopenos	54,4%	17,5%
Soja	40%	12,8%
Vitaminas	35,5%	11,4%
Polifenoles	16,7%	5,3%
Otros compuestos	8,9%	2,9%

La evidencia disponible en la bibliografía acerca de las estrategias de profilaxis alimenticia para el cáncer de próstata es incompleta, aunque existen datos recientes para considerar que la toma complementaria de Selenio carece de valor para disminuir el riesgo de cáncer de próstata (86) y que por el contrario la toma añadida de Vitamina E puede aumentar dicho riesgo (87). Globalmente, podemos decir que las estrategias de quimioprofilaxis del cáncer de próstata se contemplaron en Uroquest como el tema de menos interés relativo para los encuestados (el décimocuarto de un total de 14 ítems).



6.3.3. Respecto a la apreciación de la calidad de vida

Tampoco existen datos específicos en la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo ni en la Guía EAU sobre cáncer de próstata acerca de los aspectos que determinan la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata.

Ahora bien, en Uroquest el punto de la consideración de la esfera sexual del paciente se destacó como importante, puesto que el 68,6% de los encuestados se declaró como practicante de prostatectomía con preservación de erectores. Un total de 9 de cada 10 profesionales tiene realmente en cuenta la opinión del paciente acerca de su esfera sexual para decidir acerca del tratamiento a practicar ante enfermedad localizada y 2 de cada 3 tienen además en cuenta la opinión de sus parejas. Incluso el 85% de los encuestados refieren estar preocupados por la esfera sexual del paciente con cáncer de próstata.

Uroquest demuestra la gran importancia que para los urólogos tienen las implicaciones en la vida sexual de los tratamientos del cáncer de próstata. Así 1 de cada 2 demoran el inicio del tratamiento hormonal en pacientes con enfermedad diseminada que quieran preservar su sexualidad. Después de prostatectomía radical el 98,6% de los encuestados refieren participar activamente en la búsqueda de un tratamiento eficaz para la disfunción eréctil, prefiriendo inicialmente el 85% el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y el 15% prostaglandina E₁ intracavernosa. En los casos en los que no haya respuesta el 70% de los encuestados ofrecen la colocación de prótesis de pene.

Curiosamente, estos datos no son muy concordantes con la experiencia que señala que a la hora de identificar el interés relativo de este mismo punto (la vida sexual del paciente con cáncer de próstata) en Uroquest el tema apareció solamente como de interés medio-bajo para los encuestados (el décimo de un total de 14 ítems).

No sucede lo mismo con el apartado de continencia asociada a tratamiento. En este punto el 99,3% de los encuestados se declaró como participante activo en la búsqueda del tratamiento que resuelva la secuela de la incontinencia. Este punto es el que tiene un resultado más unánime de toda la encuesta Uroquest.; aunque el grado de preocupación reconocido por este punto teóricamente es el mismo que por la impotencia (84,9%).

En la descripción de la práctica diaria es importante el hecho de que 78,4% plantea activamente la posibilidad de colocar esfínter urinario artificial



en los casos en los que esté indicado, el 74,3% plantea activamente la práctica de ejercicios del suelo pélvico preventivamente al retirar la sonda vesical, y el 63,9% plantea la posibilidad de colocar cabestrillo masculino. Estos datos revelan que la aceptación de la prótesis esfinteriana (indicada en incontinencias graves) es más alta que la aceptación de los cabestrillos suburetrales (indicados en incontinencias menos graves).

Esta realidad es acorde con el resultado revelado en Uroquest que muestra que la continencia asociada al tratamiento del cáncer de próstata es un tema de mayor interés relativo para los encuestados (el tercero de un total de 14 ítems).

6.3.4. Respecto a las consideraciones terapéuticas

El tratamiento del cáncer de próstata localizado ha aumentado su complejidad debido al aumento de alternativas disponibles; no obstante, en lo que respecta al dilema de la elección del tratamiento inicial en pacientes con cáncer de próstata localizado, la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Guía EAU recomiendan que en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida superior a 10 años se lleve a cabo prostatectomía radical o radioterapia externa. En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida inferior a 10 años esperar y ver puede ser una alternativa (62,63).

Según Uroquest la mitad de los encuestados asumen un principio de igualdad terapéutica entre cirugía y radioterapia, pero realmente el 78% de los encuestados ofrece la cirugía o la radioterapia en igualdad de condiciones aunque sólo el 18,2% decide finalmente cirugía: radioterapia en una proporción 1: 1. La decisión final se lleva a cabo mediante un balance consensuado con el paciente entre beneficio y resultados; teniendo en cuenta también riesgos y secuelas. Además, la mayoría de los profesionales consideran en su decisión la edad del paciente (97,1%), su comorbilidad (92,1%) y el temor a las secuelas (62,5%). Curiosamente 1 de cada 20 urólogos no lleva a cabo la cirugía, ni tampoco se la deriva a otro colega; es decir, la proporción de urólogos encuestados que nunca ofrece cirugía a sus pacientes es un 5,7%.

Según detalla la Guía EAU, la prostatectomía radical con conservación nerviosa representa la técnica de elección en todos los varones con una función eréctil normal y enfermedad limitada al órgano. Debe practicarse siempre que sea posible, según señala la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo (62). Se trata del único tratamiento para el cáncer de próstata localizado que ha mostrado



ventajas en cuanto a la supervivencia específica del cáncer al compararlo con la vigilancia activa en un ensayo aleatorio prospectivo en el que la mayoría de los pacientes admitidos presentaba riesgo intermedio y las lesiones no habían sido detectadas mediante cribado (88,89).

La necesidad o no de llevar a cabo linfadenectomía pélvica, y la extensión de la misma, generan cierto motivo de disputa. Según las guías GPC y EAU en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a, Gleason <7 y PSA <10 ng/ml) no es necesario realizar linfadenectomía en el momento de la prostatectomía radical (90). Ahora bien, en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio o alto, así como en pacientes con cáncer localmente avanzado, tratados mediante prostatectomía radical debe realizarse linfadenectomía (91). En los tumores cT3 sometidos a cirugía con frecuencia se necesita un enfoque multimodal debido a la alta probabilidad de ganglios linfáticos positivos y/o márgenes de resección positivos (92-95). En la encuesta Uroquest se recoge que 1 de cada 5 urólogos habitualmente emplea hormonoterapia neoadyuvante en pacientes con tumores localizados que van a someterse a cirugía y esta proporción asciende a 1 de cada 3 urólogos cuando se trata de tumores localmente avanzados. Tras la cirugía 1 de cada 2 profesionales refiere emplear bloqueo hormonal en pacientes con tumores que demuestran ser localmente avanzados en el espécimen histopatológico. El consenso es menor en lo que respecta al tiempo que se considera apropiado mantener el bloqueo hormonal. La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo no recomienda tratamiento hormonal adyuvante a la prostatectomía de manera precoz en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado salvo cuando se demuestra diseminación ganglionar (62). Desde el punto de vista técnico, la Guía EAU especifica el hecho de que se requiere experiencia quirúrgica para mantener buenos resultados oncológicos con morbilidad aceptable para el cáncer cT3 tratado mediante prostatectomía radical (63,94,95).

La Guía EAU especifican que en el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo ó intermedio, tanto la hormonoterapia neoadyuvante como adyuvante a la prostatectomía radical deberían evitarse (63). Curiosamente, un porcentaje excesivamente alto de los encuestados en Uroquest (1 de cada 3 profesionales) considera el tratamiento primario con análogos de LH-RH para el tratamiento de la enfermedad clínicamente localizada. Por el contrario, los otros 2 de cada 3 se definen como nada partidarios de esta práctica.

La radioterapia conformada en tres dimensiones (RTC3D) es la norma, y la radioterapia de intensidad modulada (RIM), una forma optimizada de la RTC3D,



se está utilizando cada vez más como radioterapia guiada por imágenes. Para radioterapia externa se recomienda una dosis mínima de 74Gy para el tratamiento del CP de bajo riesgo, debido a que la supervivencia bioquímica sin la enfermedad es significativamente superior cuando se compara con una dosis < 72Gy (14). La dosis total de irradiación administrada debe ajustarse al riesgo de la enfermedad (62,63). De hecho, para el cáncer de riesgo intermedio la supervivencia a 5 años mejora con dosis entre 76 y 81Gy (96).

En pacientes con enfermedad de alto riesgo (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) la irradiación externa con aumento de dosis mejora la supervivencia bioquímica sin enfermedad a 5 años (17), pero parece insuficiente para cubrir el riesgo de recaída sistémica. El bloqueo hormonal concomitante a radioterapia y adyuvante durante tres años representa la norma actual para el tratamiento radioterapéutico de la enfermedad de alto riesgo. Estos criterios son los mismos en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (62,63). Por el contrario, en el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a la radioterapia deberían evitarse (62).

En este mismo sentido, el 83% de los profesionales preguntados en Uroquest está a favor de llevar a cabo hormoterapia adyuvante a radioterapia en cánceres localmente avanzados, aunque solo el 60,8% de los que están a favor de este abordaje consideran que el tiempo más apropiado de duración del tratamiento adyuvante son tres años. Otro 18,9% cree debiera ser más breve (algunos meses) y otro 20,3% considera que debiera durar de por vida. Estas opiniones revelan un comportamiento curioso y una aceptación variable de las recomendaciones recogidas en las guías de práctica al uso (62,63).

El 32,6% de los encuestados en Uroquest plantea a sus pacientes actitud expectante como una opción real de tratamiento. Las guías GPG y EAU especifican que en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo se puede ofrecer vigilancia activa como alternativa al tratamiento radical inmediato (62,63). Ahora bien, estrictamente hablando, la Guía EAU señala que el seguimiento activo debe diferenciarse de la espera en observación o «watchful waiting» (63). El primero (seguimiento activo) debe considerarse como terapia adecuada para aquellos pacientes a los que también se les pueda ofrecer un enfoque curativo. El segundo (espera en observación) se basa en un tratamiento no curativo sintomático diferido en pacientes que no son candidatos para una terapia local agresiva. Bajo esta perspectiva, los pacientes con cánceres de riesgo muy bajo pueden no someterse a tratamiento inicialmente, pero sí a seguimiento y a tratamiento con intención curativa si



durante el seguimiento se produce una progresión o existe una amenaza de posible progresión. No obstante, el seguimiento de los pacientes con vigilancia activa es bastante problemático. Este hecho es el principal motivo por el que 2 de cada 3 profesionales preguntados en Uroquest se confiesan como no partidarios de esta posibilidad. Los principales tratamientos de rescate por los que optan los profesionales encuestados para los casos con vigilancia activa fallida son: terapia hormonal (59,6%), radioterapia (32,3%) y prostatectomía radical (20,7%), en ese orden. Como se presentó en la exposición de resultados, este hecho significa que la observación se contempla en Uroquest como una actitud responsable y quienes la consideran contemplan estrategias de rescate. Ahora bien, es el bloqueo hormonal diferido la estrategia de rescate mayoritaria, a diferencia del concepto que transmite la Guía EAU de tratamiento de rescate con intención “curativa”.

La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo recomienda seguimiento activo en paciente tratados con actitud expectante basado en determinaciones de PSA y tacto rectal cada tres meses durante los 2 primeros años y posteriormente cada 6 meses, y biopsia de próstata al año, a los 4 años y a los 7 años, con al menos 10 cilindros por biopsia. En estos pacientes bajo vigilancia activa se considerará tratamiento radical cuando aparezca cualquiera de los siguientes datos: velocidad del PSA >1 ng/ml/año, mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas, o evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal (GPC).

Para la Guía EAU el seguimiento activo se concibió con el objetivo de reducir la proporción de tratamiento excesivo en pacientes con cáncer de bajo riesgo localizado que alcanzan supervivencia cáncer específica del 80-90% (97,98). La evidencia disponible en ensayos clínicos aleatorios con seguimiento activo no supera los 10 años. No obstante, se considera que sólo un 30% de los varones con cáncer de bajo riesgo y esperanza de vida > 10 años requerirá una intervención radical diferida a lo largo de su vida (99). Los criterios recogidos en la Guía EAU para definir la progresión del cáncer en pacientes tratados con seguimiento activo se basan bien en la duplicación de PSA (entre ≤ 2 y ≤ 4 años), en la progresión de PSA (>10 ng/ml) o en la progresión del grado de Gleason (≥ 7) en nueva biopsia repetida en intervalos de 1 a 4 años (100,101). Ahora bien, los últimos resultados disponibles (102,103) revelan que la ausencia de duplicación o progresión de PSA no implica que no se necesite llevar a cabo biopsias de seguimiento.

Tanto la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo como la Guía EAU recogen el hecho de que en pacientes con cáncer de próstata clínicamente



localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a, Gleason <7 y PSA <10 ng/ml) la braquiterapia de baja o alta tasa de dosis como monoterapia es una alternativa de tratamiento con intención curativa para volúmenes de próstata inferiores a 50 cc (62,63). En Uroquest la braquiterapia es la modalidad alternativa a cirugía y a radioterapia para el tratamiento de la enfermedad localizada que más se emplea. De hecho, el 72,9% de los encuestados plantea esta posibilidad de tratamiento primaria; mientras que la alternativa de crioterapia primaria o HIFU primario se plantea en el 16,5% y 10% de los casos, respectivamente.

Según la GPC del Ministerio de Sanidad la crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, y lo mismo para los que presentan cáncer localmente avanzado. Este consenso plantea el que se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (cirugía y radioterapia).

En la consideración relativa de los diferentes apartados que suponen para los urólogos encuestados en Uroquest el papel del dilema que conlleva la decisión terapéutica del cáncer localizado aparece como un tema de mediano interés, puesto que ocupa el séptimo lugar de 14 en el ranking de grado de interés reconocido.

Curiosamente, todas las inquietudes reveladas en la misma encuesta acerca de los abordajes laparoscópico y robótico (laparoscópico asistido por robot) en la cirugía radical del cáncer de próstata no aparecen reflejados en ningún punto de la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo, ni tampoco en la Guía de la EAU. Este hecho posiblemente se deba a que existe una consideración de equivalencia técnica (resultados oncológicos y funcionales) entre todas y cada una de las técnicas de cirugía empleada (prostatectomía radical abierta, laparoscópica y robótica). Francamente se echa de menos discusión en este sentido acerca de cuál es el papel que debiera asignarse a cada técnica y si ese principio de equivalencia se ha demostrado realmente o no. La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo señala que en el cáncer clínicamente localizado con indicación de cirugía radical puede utilizarse tanto la cirugía laparoscópica como la abierta (62). No existe una referencia explícita a la robótica, seguramente por la falta de divulgación a nivel nacional de la técnica en el momento en el que la GPC fue editada. Además, al menos desde un punto de vista académico, la ausencia total de información de la Guía EAU a este respecto es bastante decepcionante. El hecho de que este tema que es francamente importante, sobre todo por las implicaciones socio-económicas



que conlleva (especialmente en la aceptación de la cirugía robótica como el estándar de cuidado) se encuentre ausente constituye una señal de carencia en los dos documentos de consenso estudiados.

Los resultados relativos a la opinión de los urólogos encuestados en Uroquest acerca del papel de la cirugía laparoscópica y de la cirugía robótica señalan, por un lado una elevada consideración acerca de las ventajas de estas técnicas (76,1% y 73% creen en estas presuntas ventajas, respectivamente) y por otro lado una escasa penetración de su uso en los profesionales encuestados (24,3% y 0,7% de los evaluados las emplean, respectivamente). Pensamos que esta realidad cambiaría de forma importante si se llevase a cabo la encuesta en la actualidad, porque debemos reconocer que la realidad del Uroquest plasmaba la situación de mediados del 2008 y el abordaje robótico ha aumentado su práctica y mucho más lo ha hecho el laparoscópico para llevar a cabo prostatectomía radical. La encuesta Uroquest recoge también el dato importante de que en el entorno laboral de los encuestados el 28,6 % considera que el paciente tratado en sus centros es quien decide libremente entre cirugía abierta o cirugía laparoscópica, y que 2 de cada 3 profesionales encuestados se encontraba dispuesto a aprender la prostatectomía radical laparoscópica. Desconocemos hoy qué porcentaje de profesionales de entre los dispuestos realmente lo haya conseguido. La realidad plasmada en el estudio Plugged, acerca de la realidad laparoscópica en España, llevado a cabo en un momento temporal muy próximo al momento en el que se realizó Uroquest, y siendo también una encuesta de carácter nacional, recoge una proporción muy pequeña de urólogos que practican de forma rutinaria la prostatectomía radical laparoscópica, aunque es una de las técnicas laparoscópicas mejor introducidas (104,105).

Curiosamente, a pesar de la carencia de difusión en la técnica robótica que se recoge en Uroquest el 37% de los encuestados señaló que en su entorno de trabajo el paciente estaba motivado a informarse acerca de y a plantearse la realización de cirugía robótica; por lo que la prostatectomía radical robótica se presentaba entonces como una técnica solicitada por los pacientes que precisa un alto nivel de referencia a escaso número de profesionales altamente especializados. En la tabla II se expresa cómo la robótica tiene elevada prensa entre los encuestados en Uroquest, con ventaja percibida mayor que las ventajas percibidas para la prostatectomía laparoscópica; tanto a nivel global como en cuanto a mejora de continencia y mejora de potencia. En esta comparación punto a punto no se consideraba que existieran ventajas en el apartado de menor hemorragia y de recuperación. Estamos hablando en cualquier caso de mejoras teóricamente percibidas, puesto que la experiencia real era limitada.



Finalmente, en lo que respecta a la consideración coste-beneficio el 33% y el 92,1% de los encuestados consideran que la prostatectomía laparoscópica y la prostatectomía robótica respectivamente son caras con respecto a la alternativa de la prostatectomía radical abierta. Sorprende conocer que solamente el 10% y el 38,27% de estos mismos encuestados señalan que consideran que estas técnicas debieran ser costeadas por el propio paciente.

En la consideración relativa de los diferentes apartados que suponen para los urólogos encuestados en Uroquest la prostatectomía radical laparoscópica y la prostatectomía radical robótica aparecen como un tema de mediano a bajo interés (el primero) y como de muy bajo interés (el segundo), puesto que respectivamente ocupan el noveno y décimo tercer lugar de 14 en el ranking de grado de interés reconocido.

En lo que respecta al cáncer en progresión bioquímica, el consenso de definición de la enfermedad está muy claro para pacientes radiados, en los que según se recoge en la GPC y en la Guía EAU siguiendo criterios dictaminados por ASTRO (44), en aquellos pacientes cuya intervención con intención curativa ha sido radioterapia o braquiterapia se considera recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA se incrementen en 2 ng/ml sobre el PSA nadir (62,63,106). Ahora bien, los criterios empleados en pacientes prostatectomizados no están tan bien definidos. Según la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo se considera recurrencia bioquímica de la enfermedad (que puede ser realmente recurrencia o persistencia tras cirugía) cuando los niveles séricos de PSA superen los 0,4 ng/ml (62). No obstante, la Guía EAU recoge un criterio más exigente para definir enfermedad residual persistente o recurrente (que es el que empleamos la mayoría de los profesionales para la definición) y que consiste en presentar nivel sérico confirmado de PSA > 0,2 ng/ml (dos determinaciones) (63,107). Este hecho explica, al menos en parte, el porqué solo 7 de 10 encuestados creen que resulta fácil definir el momento en el que un paciente se encuentra en esta situación.

En lo que respecta al tratamiento el 75% consideran que esta circunstancia debe tratarse activamente de forma precoz y, mayoritariamente, se percibe la necesidad de efectuar en pacientes previamente intervenidos un tratamiento multimodal basado en la conjunción de radioterapia y hormonoterapia (57% de los encuestados) y en pacientes que han sido previamente irradiados el bloqueo hormonal constituye la opción más preferida (96% de los encuestados). La actitud vigilante aparece en la encuesta Uroquest enormemente infravalorada, en consonancia con la opinión mayoritaria a favor del tratamiento precoz activo.



La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo especifica que a los pacientes con recurrencia bioquímica de la enfermedad tras prostatectomía radical, sin metástasis a distancia ni otros factores de riesgo, se les debe ofrecer radioterapia de rescate temprana, antes de que el PSA supere 2,5 ng/ml. Por otro lado la terapia hormonal de rescate puede indicarse a aquellos varones con recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical y que además presenten progresión local sintomática o existencia de metástasis a distancia o duplicación de los niveles de PSA en menos de 10 meses (62). No existe por tanto una recomendación expresa a tratar estos pacientes con terapia combinada, radioterapia y hormonoterapia, de entrada. Por este motivo, puede considerarse que los encuestados en Uroquest muestran una actitud excesivamente agresiva hacia el manejo del paciente intervenido en progresión bioquímica, al no considerar la vigilancia y optar en un alto porcentaje por el tratamiento multimodal.

Entrando en detalle de las recomendaciones específicas señaladas en la Guía EAU con respecto al aumento del PSA tras prostatectomía radical, no existen ensayos clínicos aleatorizados prospectivos al respecto. Sólo está disponible un análisis retrospectivo de 1.352 pacientes con un aumento del PSA tras la cirugía (64). De ellos, 355 empezaron bloqueo androgénico con distintos niveles de PSA en sangre y 997 continuaron sin manipulación hormonal hasta la detección de metástasis. La hormonoterapia temprana mejoró el intervalo sin metástasis óseas sólo en pacientes con puntuación Gleason > 7 o con tiempo de duplicación del PSA (PSADT) < 12 meses; pero no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia específica del cáncer (63).

No cabe duda de que el urólogo debe centrarse en gestionar adecuadamente el PSA después de la prostatectomía radical. Según señala la Guía EAU múltiples estudios han llevado a consolidar el uso de radioterapia en recidiva bioquímica tras cirugía (64). El nivel de PSA antes de la radiación es de fundamental importancia para obtener óptimos resultados con el tratamiento. Stephenson et al (108) identificaron una relación significativa entre la concentración de PSA en sangre en el momento de la radioterapia y el resultado terapéutico: la supervivencia sin recidiva bioquímica fue 48% en hombres con PSA < 0,5 ng/ml, mientras que para pacientes con niveles de PSA de 0,51-1 ng/ml, 1,01-1,5 ng/ml y >1,5 ng/ml alcanzó sólo el 40, el 28 y el 18%, respectivamente. Es decir, la conclusión es que a mayor nivel de PSA el tratamiento de rescate con radioterapia tiene menor eficacia. Este hecho parece bien conocido por el colectivo urológico y sustenta la opinión de que su aplicación ha de ser lo más precoz posible.

No obstante, realmente no se trata de llevar el tratamiento tempranamente sino con unos niveles recidiva de PSA lo más bajo posible. De hecho, aunque



el beneficio terapéutico era más evidente en presencia de niveles mínimos de PSA en sangre. Incluso en hombres con PSADT ≤ 6 meses la radioterapia de rescate mejoraba la supervivencia específica de la enfermedad si se administraba dentro de los dos años siguientes a un aumento del nivel de PSA (109,110). El tratamiento óptimo de pacientes con fracaso bioquímico tras cirugía no parece por tanto un dilema cerrado. Actualmente, las recidivas locales después de la prostatectomía radical se tratan mejor con radioterapia de rescate con 64-66Gy con nivel de PSA en sangre $\leq 0,5$ ng/ml. Sigue sin estar claro si los límites de la RT de rescate deben ampliarse para incluir los ganglios linfáticos pélvicos o no (64). Tampoco existe un consenso completo acerca de cuál es el momento ideal de inicio de la hormonoterapia. En la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo se señala que en pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical en los que se decide tratamiento hormonal, si tienen Gleason > 7 , PSA ≤ 5 ng/ml y un PSADT < 1 año, se recomienda que el tratamiento hormonal se aplique de forma temprana. Ahora bien esta recomendación se señala como de Nivel D (62). En los pacientes en progresión bioquímica tras tratamiento radical en los que se decide hormonoterapia se desconoce si es mejor aplicarla de forma continua o intermitente (62). También se desconoce actualmente la utilidad de llevar a cabo tratamiento con dutasteride en esta indicación.

Gracias a una reciente revisión de los datos del Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour se sabe que en ausencia de modalidades terapéuticas con intención de llevar a cabo el rescate local de la enfermedad tras radioterapia fallida el intervalo medio en la evolución bioquímica a clínica fue de unos tres años (64,111). Las alternativas terapéuticas para estos pacientes son prostatectomía radical de rescate, crioterapia, HIFU y radioterapia intersticial (46,47,112). La cirugía de rescate no ha encontrado demasiada aceptación debido a la morbilidad asociada, concretamente incontinencia, recurrencias locales y lesiones rectales. No obstante, en pacientes bien seleccionados, el procedimiento puede conllevar larga supervivencia libre de enfermedad. Este mismo hecho se recoge en la encuesta Uroquest, en la que sólo el 2,5% de los encuestados la consideran. Existe muy escasa información acerca del papel de la prostatectomía radical laparoscópica de rescate en esta indicación (113). Según directrices expresas en la Guía EAU sólo debe considerarse la prostatectomía de rescate en pacientes con baja comorbilidad, con expectativa de vida de al menos 10 años, con cáncer limitado al órgano (T2), Gleason 7 y PSA prequirúrgico < 10 ng/ml. Además, la esta cirugía sólo debe realizarse en centros con la suficiente experiencia (47,64). La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo declara que se puede ofrecer prostatectomía radical de rescate tras tratamiento radioterápico a aquellos pacientes con recurrencia local que presenten pocas comorbilidades asociadas, una esperanza de vida de al menos 10 años, con cT1-T2, Gleason < 7 y un PSA pre-quirúrgico < 10 ng/ml (62).



Se ha planteado también HIFU o criocirugía de rescate como alternativa a la cirugía de rescate, ya que ambas técnicas presentan la ventaja potencial de una menor morbilidad teórica (114,115). En un estudio reciente la supervivencia a 5 años libre de progresión bioquímica con ablación crioquirúrgica parcial de la próstata por cáncer recurrente tras radioterapia se sitúa en torno al 50% y la probabilidad de incontinencia urinaria y de fístula rectal fue de 4,4 y 3,3%, respectivamente (116,117). Sólo un 5,4% de los encuestados en Uroquest consideró la crioterapia como la opción ideal del tratamiento de la radioterapia fallida. Esta proporción es el doble que la de aquellos que consideraron cirugía de rescate, pero sigue siendo minoritaria.

Los resultados disponibles de HIFU son cuestionables (118,119). No se puede recomendar aún HIFU como procedimiento terapéutico normalizado en pacientes con cáncer de próstata recidivante tras radioterapia (65). Esta opción debe considerarse dentro del campo de la experimentación (62). No se ofreció la posibilidad de HIFU en el cuestionario Uroquest.

Lógicamente la terapia hormonal debe considerarse una opción terapéutica de rescate en aquellos pacientes tratados mediante radioterapia y con recurrencia local de la enfermedad a quienes no se les puede ofrecer prostatectomía radical de rescate. En los pacientes con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia radical en los que se indique tratamiento hormonal, la decisión sobre el momento de aplicarlo debe ser individualizada (62). El 96% de los encuestados en Uroquest consideró que el bloqueo hormonal es la opción fundamental de tratamiento ante la radioterapia fallida. Menos del 1% defendía una actitud absolutamente abstencionista basada en la no administración de tratamiento alguno.

En la consideración relativa de los diferentes apartados que suponen para los urólogos encuestados en Uroquest la actitud ante el fracaso bioquímico es un tema de máximo interés, puesto que ocupa el segundo lugar de 14 en el ranking de grado de interés reconocido.

Otro punto recogido en Uroquest es la consideración actual del papel del bloqueo hormonal. Según la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo en los pacientes con cáncer de próstata diseminado en los que se indica hormonoterapia, se recomienda utilizar castración (quirúrgica o química) como tratamiento de primera línea. En pacientes con cáncer de próstata diseminado sintomático, se recomienda tratamiento hormonal. Por otro lado, en pacientes con cáncer de próstata diseminado asintomático, la hormonoterapia puede ofrecerse de forma inmediata o diferida (a la aparición de síntomas) (62).



Los agonistas de LH-RH se han convertido en la opción estándar en el tratamiento hormonal porque con estos fármacos es posible invertir sus efectos al dejar de utilizarse, lo que permiten la utilización de la terapia de privación intermitente de andrógenos, también conocida como hormonoterapia intermitente. Además, se evitan el malestar físico y psicológico asociado a la orquiectomía y la eficacia oncológica es equivalente (120,121). Sólo el 3% de los encuestados prefiere la castración quirúrgica a la administración de análogos LH-RH, aunque 2 de cada 10 urólogos encuestados señalan que practican la castración quirúrgica en alguna ocasión. El 92% de los encuestados en Uroquest cree que merece la pena tener en cuenta la simplicidad en la administración del preparado a la hora de prescribir un análogo de LH-RH u otro (capacidad de almacenamiento, grosor pequeño de la aguja, versatilidad a la hora de llevar a cabo inyección intramuscular o subcutánea). El 96,5% muestra preferencia para recomendar las formas de liberación mantenidas e incluso el 87,5% cree que tiene sentido plantear la liberación semestral en estas moléculas. En base a la evidencia y a la experiencia personal 38% de los urólogos señalan su preferencia por la molécula Acetato de Leuprorelina para conseguir una deprivación androgénica segura y fiable. No existe reseña alguna con respecto a diferencias entre moléculas, ni en cuanto a la vida media de los preparados, en ninguna de las guías de práctica clínica evaluadas (62-64).

La monoterapia con antiandrógenos no esteroideos puede ser una opción con bicalutamida a dosis altas en pacientes metastáticos seleccionados y bien informados con PSA bajo. No obstante, las ventajas clínicas siguen siendo marginales si es que existen y, por tanto, la monoterapia con bicalutamida no constituye el estándar de tratamiento recomendado (64).

A partir de revisiones y metaanálisis sistemáticos recientes se deduce que el bloqueo androgénico máximo con antiandrógenos no esteroideos proporciona una pequeña ventaja en la supervivencia significativa (< 5%) a 5 años de seguimiento en comparación con monoterapia con LHRH (122,123). Aún así, se puede debatir si esta pequeña ventaja puede tener trascendencia clínica al aplicarla a la práctica diaria. Además, es preciso reconocer que los pacientes con bloqueo androgénico máximo sufren un deterioro significativo de su calidad de vida en los ámbitos de la sexualidad, la función cognitiva y la termorregulación (124). El 69,7% de los encuestados en Uroquest muestran preferencia por el bloqueo androgénico máximo; es decir, apoyan el uso de antiandrógeno asociado a análogo LH-RH. El 30,3% complementario es partidario del bloqueo simple con análogo LH-RH exclusivamente.

La deprivación intermitente de andrógenos alterna el bloqueo androgénico con el cese del tratamiento para permitir la recuperación hormonal entre los



ciclos de tratamiento, lo que mejora la tolerancia y la calidad de vida (125). Varios ensayos han demostrado que el bloqueo intermitente androgénico no es inferior al bloqueo androgénico combinado (126-128). El 63,7% de los encuestados en Uroquest son también partidarios de emplear hormonoterapia intermitente. Incluso el 56,9% realizan esta maniobra con cierta frecuencia. La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo admite que en pacientes con cáncer de próstata diseminado y carga tumoral baja se puede valorar la supresión androgénica intermitente como una alternativa a supresión androgénica continua si hay buena respuesta al tratamiento hormonal inicial (GPC).

Según la Guía EAU el ciclo inicial de tratamiento debe durar entre 6 y 9 meses. El tratamiento se detiene sólo si los pacientes presentan un descenso del PSA < 4 ng/ml en pacientes metastáticos o $< 0,5$ ng/ml en pacientes con recidiva bioquímica. El tratamiento se reintroduce al producirse una progresión clínica o cuando el valor de PSA sube por encima de 4 ng/ml en pacientes no metastáticos o $>10-15$ ng/ml en pacientes con metástasis. El tratamiento se mantiene igual que en el ciclo de inducción, entre 6 y 9 meses, en función del tiempo necesario para alcanzar un nadir de PSA. Debe llevarse a cabo un seguimiento estricto, con examen clínico y PSA cada 3-6 meses. Curiosamente un 2,2% de los encuestados en Uroquest admite realizar este abordaje en todos los casos en los que instaura un bloqueo hormonal.

El momento más apropiado para introducir la terapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata avanzado sigue sin estar definido. Según el análisis de 4 ensayos controlados aleatorizados de buena calidad (129-131), la supresión androgénica temprana reduce significativamente la progresión de la enfermedad y las complicaciones por progresión de la enfermedad, pero no mejora la supervivencia específica. En los resultados de Uroquest 9 de cada 10 urólogos consideró que el momento óptimo de inicio del tratamiento hormonal es lo más precozmente posible. Solo 1 de cada 10 consideró que el bloqueo androgénico debiera iniciarse en la enfermedad diseminada de forma diferida cuando existan datos de progresión o dolor. La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo señala que en pacientes con cáncer de próstata diseminado asintomático la hormonoterapia puede ofrecerse de forma inmediata o diferida; es decir a la aparición de síntomas. La Guía EAU especifica que realmente no es posible hacer ninguna recomendación sobre el momento en el que se debe introducir el tratamiento hormonal en cáncer de próstata avanzado asintomático³⁰ (64,132).

En la consideración relativa de los diferentes apartados que suponen para los urólogos encuestados en Uroquest el papel actual del bloqueo hormonal en el tratamiento del paciente con cáncer de próstata es un tema de mediano



interés, puesto que ocupa el octavo lugar de 14 en el ranking de grado de interés reconocido.

Finalmente, en lo que respecta al tratamiento de la enfermedad hormonorefractaria el 69,9% de los encuestados opina que resulta fácil definir la enfermedad resistente a la castración. La GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo recomendaba que a los pacientes con cáncer de próstata diseminado con fracaso de la supresión androgénica y del bloqueo androgénico completo (andrógeno-independiente) se les debiera ofrecer inclusión en ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de hormonoterapia de segunda línea, comparándola con la quimioterapia que haya mostrado eficacia. En este sentido en Uroquest el 77,6% de los encuestados es partidario de emplear estrategias de hormonoterapia de segunda línea en pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente, en los que han fallado la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo. Este concepto es favorable, tanto a la retirada de bicalutamida en los pacientes con bloqueo androgénico completo, como en la investigación de nuevas terapias que incluyen ketoconazol, y más recientemente inhibidores de citocromo p17 (abiraterona) o bloqueadores de la transferencia del receptor androgénico al núcleo de la célula diana (MDV3100) (52,64,133,134). Estas nuevas terapias pueden ofrecer una nueva expectativa terapéutica, no sólo para los pacientes con cáncer de próstata refractarios a la castración, sino también para la aplicación de hormonoterapia de segunda línea antes de iniciar un tratamiento con quimioterapia. Dos de cada 10 encuestados en Uroquest manifestaron tener confianza en la administración de corticoides solos, sin quimioterapia sistémica, en el control de la enfermedad en la fase refractaria al bloqueo hormonal. En Uroquest se recogía que sólo el 34,4% de los encuestados poseían información actualizada sobre nuevos fármacos capaces de actuar sobre el receptor androgénico también en la enfermedad hormonorefractaria. No cabe duda, de que la evolución del desarrollo clínico de los fármacos implicados durante los dos años siguientes a la realización de Uroquest, sumado a la conciencia que tiene el profesional de la necesidad de consolidar estrategias de hormonoterapia secundaria, están siendo fundamentales para consolidar el papel de estas nuevas terapias en el armamentario urológico. No obstante, evidentemente, se necesita mayor formación para los especialistas en este campo.

En lo que respecta al tratamiento de primera línea en enfermedad refractaria a castración, 8 de cada 10 urólogos encuestados en Uroquest opinan que docetaxel es el quimioterápico indicado en esta situación. Curiosamente el 22,3% de los encuestados consideraban aún el empleo de fosfato de estramustina



en sus pacientes. Sólo 3,3% empleaban mitoxantrona, que había constituido el quimioterápico de referencia antes del advenimiento del docetaxel. Cabazitaxel no había sido considerado entre las opciones posibles, porque no se había desarrollado aún en el momento en el que fue realizada la encuesta Uroquest. Solamente el 64,1% señalaron que consideraban que el quimioterápico de su elección debía ser administrado en asociación con esteroides. Este hecho apunta a pensar que una elevada proporción de urólogos encuestados realmente no tratan ellos mismos el cáncer con esta terapia, sino que siguen por encima y sin entrar en detalle la evolución de estos pacientes que realmente son tratados por el oncólogo médico.

Según la GPC del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Guía EAU, teniendo en cuenta diferentes ensayos prospectivos aleatorizados en fase 3 (62,64,135,136), 75mg/m² de docetaxel en intervalos de tres semanas, en combinación con prednisona, es el régimen citotóxico de elección en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración. Consigue una supervivencia media de tres meses y una mejora significativa en cuanto a dolor y a la calidad de vida si se compara con mitoxantrona (64). El efecto beneficioso de docetaxel no depende de la edad, el dolor o el nivel de respuesta al inicio, ni tampoco de la presencia de enfermedad metastásica sintomática o asintomática (137).

No cabe duda de que la indicación más adecuada para la quimioterapia es ante metástasis sintomáticas. En los pacientes asintomáticos, el calendario de tratamiento no está tan claro, y debe tratarse de forma individualizada (62). En pacientes con niveles altos de PSA en sangre o PSADT < 6 meses parece oportuno iniciar la quimioterapia de manera temprana (64). El papel que tiene la quimioterapia en cáncer hormonorefractario no metastático se conocerá solo a través de ensayos clínicos, por lo que debería aconsejarse a los pacientes que participen en ellos (62,64).

Otro punto interesante y de gran importancia clínica actual es el tratamiento oportuno del cáncer hormonorefractario y resistente a taxotere. Muchos ensayos clínicos están investigando el papel de la quimioterapia de rescate. Los resultados apuntan a que uno de los enfoques potenciales sería una nueva exposición a docetaxel en pacientes que hubieran presentado respuesta anteriormente (138-140). Recientemente, se han obtenido resultados positivos con un estudio prospectivo aleatorizado del derivado del taxano denominado cabazitaxel en combinación con prednisona, frente a mitoxantrona combinada con prednisona en pacientes con cáncer refractario cuya enfermedad había avanzado después o durante la quimioterapia con docetaxel⁸⁵. Se observó un aumento significativo, tanto de la supervivencia global como de la supervivencia



libre de progresión, en el brazo de cabazitaxel, aunque los efectos secundarios también fueron más marcados (64).

Muchos pacientes con cáncer hormonorefractario presentan metástasis óseas dolorosas a pesar del tratamiento o no son susceptibles de recibir quimioterapia, por lo que resulta necesario contar con opciones de tratamiento paliativo eficaces. Es preciso un planteamiento multidisciplinar en el que se cuente con oncólogos, radiólogos, urólogos, enfermeras y trabajadores sociales (136). El uso de zoledronato ha demostrado efectos con significado clínico en cuanto a prevención de complicaciones esqueléticas y reducción del dolor (141). El 45,7% de los urólogos encuestados en Uroquest refiere emplear bifosfonatos de manera sistemática en los pacientes con enfermedad refractaria. No obstante, la GPC del Ministerio de Sanidad especifica que no se recomienda el uso sistemático de bifosfonatos (ácido zoledrónico) como tratamiento preventivo de complicaciones óseas; aunque precisa que puede ofrecerse 4 mg de ácido zoledrónico i.v. cada 3 semanas a pacientes seleccionados hormono-independientes y con metástasis óseas (62). Por el contrario la Guía EAU plantea una mayor indicación en terapia paliativa e insiste en la capacidad preventiva de este compuesto para disminuir el riesgo de complicaciones óseas (64). Esta situación explica, al menos en parte, porqué la opinión de los encuestados a este respecto se encuentra francamente dividida.

La administración subcutánea de denusomab, un inhibidor del ligando del activador del receptor del factor nuclear KB, es más cómoda, tiene una eficacia similar e incluso ha demostrado que reduce aún más los periodos de tiempo hasta el primer y siguiente suceso que afectan al esqueleto (64). No se recoge opinión alguna a este respecto porque la encuesta Uroquest se llevó a cabo antes del advenimiento reciente de esta terapia.



6.4. Aplicabilidad Clínica de los Resultados obtenidos

Los datos derivados de la encuesta Uroquest analizados a la luz del conocimiento actual del cáncer de próstata nos dan una doble idea. Por un lado permiten analizar cuál es la perspectiva de consenso existente entre el colectivo urológico nacional español y las directrices científicas que derivan del consenso multidisciplinar entre expertos y que asumimos como verdaderas. Por otro, dan pie a conocer si los consensos de expertos tratan temas que verdaderamente son de interés para los profesionales.

Uroquest se estableció como encuesta durante 2008. En ese mismo año se llevó a cabo la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo acerca del tratamiento del cáncer de próstata (62). No obstante, los datos de Uroquest no habían sido aún interpretados. Curiosamente muchos de los interrogantes centrados en este consenso de carácter nacional español ya se habían recogido como puntos a establecer recomendaciones o a certificar la evidencia disponible al respecto. Durante 2009 los datos de Uroquest fueron analizados y discutidos. A lo largo del 2010 se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la Guía Clínica de la European Association of Urology con respecto al cáncer de próstata. Durante 2011 se publicó la puesta al día de dicha versión actualizada de consenso de expertos en cáncer de próstata. Así, los resultados de Uroquest han podido ser analizados a la luz de un consenso especializado. No se trata de “juzgar” el nivel de la urología de nuestro país, ni tampoco el grado de veracidad de las recomendaciones de los expertos europeos en nuestro entorno. Lo que se trata es de analizar si las respuestas a las preguntas de Uroquest y las inquietudes expresadas en la discusión de los datos, son o no acordes con los puntos clave de discusión que recogen los documentos de consenso (especialmente la puesta al día del 2011 de la Guía EAU, por ser el documento más extenso y más reciente disponible).

La mayoría de los apartados analizados en Uroquest, una encuesta fiable de las creencias y modos de actuar acerca del cáncer de próstata que tienen los urólogos de nuestro país en 2008 (142-145), se plasman en recomendaciones específicas o en descripciones de uso en los documentos de consenso. Sería claramente recomendable plantear la realización de un nuevo documento de consenso nacional que adapte las recomendaciones recientes a los puntos de uso recogidos en Uroquest. De esta forma, la variabilidad recogida por la encuesta podrá disminuirse. Los profesionales podrán recibir formación específica en los puntos en los que los datos de uso se distancian de las recomendaciones recogidas. Cómo no también, los expertos podrán conocer si sus recomendaciones llegan o no al colectivo final que es el que lleva a cabo la práctica clínica. No vale para nada recomendar acerca de prácticas que no se llevan a cabo de modo alguno. Si el profesional de base no cree, o no se encuentra receptivo, los consensos no llegarán a calar.



6.5. Identificación de necesidades y futuros campos de trabajo

La visión que tiene el colectivo urológico acerca de las realidades expresadas en las guías clínicas es muy importante. En este sentido, también pudiera ser deseable llevar a cabo una segunda encuesta que recoja si el conocimiento derivado de las recientes modificaciones señaladas en los consensos de expertos ha calado en el colectivo urológico de base o no. De momento nos conformaremos con conocer aquellos puntos en los que existe mayor variación de práctica, especialmente teniendo en cuenta las recomendaciones declaradas.

La necesidad de contar con datos propios relativos a la epidemiología del cáncer de próstata en España se ha considerado prioridad y la Asociación Española de Urología está llevando a cabo el primer Registro Nacional de Cáncer de Próstata. En breve contaremos con datos propios de incidencia y prevalencia de enfermedad, así como de tendencias de práctica en el diagnóstico, estudio de extensión y tratamiento de la enfermedad.

Existe gran necesidad de formación en el campo de las novedades del diagnóstico por imagen y de la biología molecular del cáncer de próstata aplicada al desarrollo de nuevos marcadores de la enfermedad. No obstante, estos puntos interesan poco al urólogo.

La discusión de resultados de este trabajo señala que uno de los puntos en los que el urólogo necesita formación es la evaluación clínica de los datos derivados de la biopsia prostática; es decir, la implicación clínica de diversos hallazgos histopatológicos como PIN, HAA, PIA, ASAP, infiltración perineural, ... La realidad es que las decisiones que el urólogo plantea cuando aprecia algunas de estas entidades en la descripción histopatológica no coincide con la preocupación que debiera tener si fuese consciente del conocimiento actual. El riesgo de que PIN e PIA señalen la existencia de cáncer aún no detectado es francamente menor que el que recoge el urólogo en la encuesta Uroquest. Por ese mismo motivo, es posible que exista una necesidad de formación actualizada acerca de las implicaciones clínicas y pronósticas de los diferentes hallazgos histopatológicos de la biopsia prostática; así como del Gleason y de la caracterización de la enfermedad en grupos de riesgo. Este punto resulta clave, sobre todo en los casos en los que no se va a llevar a cabo la prostatectomía radical y la información derivada de las biopsias prostáticas será la única disponible.

Otro punto en el que parece detectarse necesidad de formación es en el uso de la terapia de privación androgénica como tratamiento primario de la enfermedad



localizada. Este punto parece estar sobreestimado en el comportamiento de los encuestados y posiblemente se deba a que no se consideren unos criterios claros en lo que respecta a cuál es el momento oportuno para plantear un cambio de actitud en un paciente en el que se ha decidido tratamiento expectante. La dificultad para definir unos criterios para llevar a cabo un tratamiento de rescate puede tener que ver con el dato definido de empleo de hormonoterapia en el 59,6% de los encuestados. Conviene plantear estrategias de formación en este sentido, puesto que el uso de la cirugía y de la radioterapia en estos casos parece infraestimado. De hecho, es poco probable que una aceptación tan notable de vigilancia expectante se acompañe de una buena definición de los criterios de seguimiento en todos los profesionales que apoyan esta opción terapéutica en la enfermedad localizada.

Claramente se necesita más formación en PRL y en PRAR, y más concretamente también un mejor criterio a la hora de definir el coste-beneficio de estas técnicas y de compararlas con el estándar que supone la prostatectomía radical abierta. La mayoría de los encuestados asumen las ventajas de estos abordajes, que mayoritariamente tampoco practican. En lo que respecta al coste-beneficio existe muy poca información crítica incluso en las guías de práctica clínica. Se asume modernidad como sinónimo de beneficio, pero estos datos no parecen suficientemente aclarados. De cualquier forma, las necesidades de formación en cirugía laparoscópica son muy grandes, porque pocos centros disponen de este abordaje de forma totalmente rutinaria. Mucho mayor es este problema de formación en el campo de la robótica, puesto que la inmensa mayoría de los centros en los que trabajan los encuestados carecen de esta tecnología.

Existe importante necesidad de formación en lo que respecta al campo de la recidiva bioquímica y del fracaso del control local de la enfermedad con terapias fallidas (principalmente cirugía y radioterapia). En este mismo problema existe gran confusión a la hora de considerar la necesidad de tratamiento hormonal precoz versus diferido. Muchos profesionales opinan que es imprescindible un manejo temprano con hormonoterapia precoz y contundente, cuando no está claro que sea así. Las posibilidades de tratamiento local de rescate con intención curativa (radioterapia adyuvante para los pacientes operados; y prostatectomía radical de rescate, braquiterapia o crioterapia para los pacientes radiados) están claramente infraconsideradas. Existe por ello importante necesidad de formación en lo que respecta a las terapias de rescate local. Igualmente la actitud vigilante en los casos con alta posibilidad de fallo a distancia, o con enfermedad a distancia demostrada pero sin clínica alguna, es excesivamente infravalorada.

Curiosamente existe una muy importante aceptación para la terapia hormonal intermitente. Este criterio es poco solidario con el de establecer



hormonoterapia temprana ante una recidiva bioquímica en pacientes no candidatos a terapia de rescate local. En resumen, parece evidente que existe necesidad de formación en lo que respecta a cuál debe ser el momento más oportuno para iniciar un bloqueo hormonal en los casos en los que no exista enfermedad diseminada evidente ni síntomas derivados de ella. Los criterios para iniciar y cesar el tratamiento hormonal cuando desea llevarse a cabo una estrategia de terapia hormonal intermitente posiblemente estén menos difundidos que el uso de la propia intermitencia.

El beneficio del 5% en términos de supervivencia reconocido para el bloqueo androgénico máximo excede posiblemente su popularidad entre los encuestados, puesto que lo apoyan el 69,7 % del total de profesionales. Muy posiblemente existe necesidad de mejorar los criterios clínicos en ese campo y de llevar a cabo una discusión socio-económica más profunda. Posiblemente el beneficio sea más oportuno de perseguir para algunos casos determinados, teniendo en cuenta la edad de los pacientes, su expectativa de vida y su condición. Lo que no cabe duda es que este punto de debate no se ha cerrado aún.

También parece derivarse de Uroquest la necesidad de homogeneizar mejor el empleo de hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a cirugía y a radioterapia; sobre todo en lo que respecta a utilidad clínica y a la modalidad y tiempo de tratamiento. El conocimiento difundido de los niveles de riesgo en la enfermedad localizada y una mejor definición de los objetivos terapéuticos en la enfermedad localmente avanzada muy posiblemente sirvan de ayuda en términos de mejorar la formación del colectivo urológico. Posiblemente este punto se esté llevando a cabo ya con la difusión actual de los criterios de riesgo de d'Amico (17).

En lo que respecta a la enfermedad resistente a castración, es necesario llevar a cabo una tarea de consenso y formativa en múltiples aspectos, que incluyen: el momento de definición de refractario a castración, la necesidad de continuar o no con el bloqueo hormonal, la definición de la quimioterapia ideal de primera y segunda línea, la necesidad de administrar quimioterapia asociada a esteroides de forma concomitante, etc. Algunas prácticas definidas en la encuesta son sensores de estas necesidades, como por ejemplo el empleo de fosfato de estramustina o la disociación entre quimioterapia y corticoterapia. Por otro lado, uno de cada tres encuestados señala que tiene falta de información acerca de los nuevos tratamientos de hormonoterapia de segunda línea. En el momento en el que se llevó a cabo Uroquest estos compuestos se encontraban en fase de investigación clínica, pero hoy día cada vez están más cerca de su comercialización.







CONCLUSIONES

1. A PESAR DE LA ACEPTACIÓN ELEVADA DE QUE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO POBLACIONAL BASADOS EN EL PSA REDUCEN LA MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD, EL URÓLOGO NO SE POSICIONA A FAVOR DE CAMPAÑAS DE SCREENING RUTINARIAS. AHORA BIEN, SÍ CONSIDERA QUE SE NECESITAN REGISTROS FIABLES DE CÁNCER DE PRÓSTATA, TANTO A NIVEL AUTONÓMICO COMO NACIONAL.

2. EL EMPLEO RUTINARIO DE RANGOS DE PSA Y, SOBRE TODO, DE LA FRACCIÓN DE PSA LIBRE HA DESPLAZADO DE LA RUTINA ASISTENCIAL EN NUESTRO PAÍS A LA DENSIDAD DE PSA COMO ELEMENTO DE CONSIDERACIÓN PREVIO A LA INDICACIÓN DE BIOPSIA PROSTÁTICA. LAS NOVEDADES EN DIAGNÓSTICO POR IMAGEN Y EN EL DESARROLLO DE NUEVOS MARCADORES BASADOS EN LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PRÓSTATA NO SON PUNTOS DE INTERÉS PARA EL URÓLOGO DE NUESTRO PAÍS.

3. LA APARENTE VARIABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE CÓMO PRACTICAR LA BIOPSIA PROSTÁTICA PARECE AJUSTARSE A UN PATRÓN IDENTIFICABLE Y RACIONAL, BASADO PRINCIPALMENTE EN EL NÚMERO DE BIOPSIA (PRIMERA O REPETIDA) Y EN LA PERSISTENCIA DE LA SOSPECHA EN EL MOMENTO DE INDICAR LA NUEVA BIOPSIA.

4. LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, TANTO FARMACOLÓGICA (QUIMIOPREVENCIÓN) COMO BASADA EN LA DIETA (PROFILAXIS ALIMENTICIA) ES UN TEMA DE MUY POCO INTERÉS PARA EL URÓLOGO DE NUESTRO PAÍS.

5. LA CIRUGÍA PARA EL CÁNCER LOCALIZADO ES UN TRATAMIENTO MUY ACEPTADO POR EL COLECTIVO UROLÓGICO. LA CIRUGÍA ES PREFERIDA POR LOS URÓLOGOS SOBRE LA RADIOTERAPIA. PARA TOMAR LA DECISIÓN TERAPEÚTICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO LA INMENSA MAYORÍA DE LOS PROFESIONALES TIENEN EN CUENTA LA EDAD DEL PACIENTE Y LA COMORBILIDAD GLOBAL, Y UNA PROPORCIÓN IMPORTANTE DE PROFESIONALES TAMBIÉN CONSIDERA EL TEMOR POR PARTE DEL PACIENTE A LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS EL TRATAMIENTO.

6. LA CIRUGÍA CON PRESERVACIÓN DE LA ERECCIÓN ES UN PUNTO DE ESPECIAL INTERÉS PARA EL PROFESIONAL SANITARIO Y CONSTITUYE UNO DE LOS PUNTOS DE MEJORA CONSTANTE EN EL MANEJO DE ESTOS PACIENTES.





7. EN LO QUE RESPECTA A LAS MEDIDAS PARA RECUPERAR LA CONTINENCIA EN PACIENTES INTERVENIDOS POR CÁNCER DE PRÓSTATA, LOS EJERCICIOS DE SUELO PÉLVICO PREVENTIVOS NO SE RECOMIENDAN POR SISTEMA. EL ESFÍNTER ARTIFICIAL SE CONSIDERA EL MÉTODO MÁS RESOLUTIVO Y TIENE MEJOR ACEPTACIÓN POR PARTE DEL PROFESIONAL SANITARIO QUE LOS SISTEMAS DE CABESTRILLO EN ESTE TIPO DE PACIENTES.

8. LA MAYORÍA DE LOS PROFESIONALES CONCIBEN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA COMO UNA SITUACIÓN DE IMPORTANCIA CLÍNICA QUE PRECISA TRATAMIENTO CON CARÁCTER URGENTE Y AGRESIVO. SE MUESTRA LA NECESIDAD PERCIBIDA DE LLEVAR A CABO TRATAMIENTO MULTIMODAL CON RADIOTERAPIA Y BLOQUEO HORMONAL EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES QUE HAN SIDO PREVIAMENTE INTERVENIDOS.

9. EL PUNTO DEFINIDO COMO DE MÁXIMO INTERÉS EN LO QUE RESPECTA A CÁNCER DE PRÓSTATA POR LOS URÓLOGOS DE NUESTRO PAÍS ES EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS PARA LA ENFERMEDAD. EN ESTE SENTIDO, LOS NUEVOS AVANCES ESPERADOS SE CENTRAN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESISTENTE A CASTRACIÓN.



BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
2. de Andrés G, Mateo E, Gimbernat H, Lista F, Angulo J. Patología oncológica. Tratamientos quirúrgicos, adyuvantes y neoadyuvantes. En “Terapéutica Oncológica”. Salinas Casado J Editor. Nature Practising Group (en prensa)
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987; 317:909-16.
4. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161:835-9.
5. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175:1605-12.
6. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168:906-13.
7. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008; 21:371-7.
8. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. ¹¹C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99:1421-6.
9. Schaeffer EM, Loeb S, Walsh PC. The case for open radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2010; 37:49-55.
10. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guilloneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009; 55:1037-63.



11. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43:316-81.
12. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176:1415-9.
13. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86,4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71:330-7.
14. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61:415-9.
15. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994; 21:580-97.
16. Zelefsky MJ, Pei X, Chon JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L, Zhang Z. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011; 60: 1133-9.
17. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:289-95.
18. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:475-87.
19. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of



the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2497-504.

20. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rübe C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/ AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27:2924-30.

21. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25:2035-41.

22. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höchst S, Miller K, Siegmann A, Scostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73:1009-16.

23. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996; 14:2258-65.

24. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819-24.

25. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:669-73.

26. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67:327-33.



27. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(Suppl.):S20-4.
28. Potters L, Cha C, Ashley R et al. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42:300-4.
29. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:444- 52.
30. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:5298-304.
31. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006; 50:927-34.
32. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009; 16:881-6.
33. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins Experience. *J Clin Oncol* 2011; 29:2185-90.
34. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43:209-23.
35. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361-76.
36. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1975; 2:125-40.
37. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56:1021-4.



38. Melton LJ 3rd, Althman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc.* 2001; 76:199-203.

39. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132:566-77.

40. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:709-20.

41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 4.2011. Prostate Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

42. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2003; 91:455-61.

43. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591-7.

44. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. 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 Biol Phys.* 2006; 65:965-74.

45. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004; 64:760-4.

46. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Feam PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol.* 2004; 172:2239-43.

47. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010; 57:437-43.



48. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Friedman HA. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1985; 3:827-41.

49. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bubley GJ. High dose bicalutamide for androgen-independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol.* 1998; 159:149-53.

50. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPEs and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Oncol.* 2004; 22:3705-12.

51. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol.* 2001; 17(Suppl 2):S72-9.

52. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MA, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a la castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urol Esp.* 2011 (en prensa).

53. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, Levine EG, Blumenstein BA, Vogelzang NJ. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1232-7.

54. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1502-12.

55. Attard G, Greystoke A, Kaye S, de Bono J. Update on tubulin binding agents. *Pathol Biol (Paris).* 2006; 54:72-84.

56. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet.* 2010; 376:1147-54.



57. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364:1995-2005.

58. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, Rathkopf D, Shelkey J, Yu EY, Alumkal J, Hung D, Hirmand M, Seely L, Morris MJ, Danila DC, Humm J, Larson S, Fleisher M, Sawyers CL; Prostate Cancer Foundation/ Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010; 375:1437-46.

59. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Hen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1458-68.

60. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:879-82.

61. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377:813-22.

62. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.

63. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegeler T, Zattoni F. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 501-514.

64. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegeler T, Zattoni F, Heidenreich A. Guía de la EAU sobre



el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 565-579.

65. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Clinical Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2010. <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>

66. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. *Eur J Cancer.* 2010; 46:765-81.

67. Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1128-39.

68. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2006;30:574-82.

69. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. 2005.

70. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 8:S4-66.

71. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica. Ariadna: Mortalidad por cáncer y otras causas. Gráficos. Última actualización: 6 de febrero de 2008. Disponible en: <http://cne.isciii.es>.

72. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control.* 2007; 18:279-85.

73. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360:1310-9.

74. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Konong HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360:1320-8.



75. Van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, Roobol MJ, Black A, Bagma CH, Schröder FH. Prostate cancer mortality in screen and clinically detected prostate cancer: estimating the screening benefit. *Eur J Cancer*. 2010; 46:377-83.

76. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop?. *J Urol*. 2008; 174(Suppl 1):600.

77. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA, Vickers AJ, Lilja H. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3591-7.

78. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27:398-403.

79. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008; 179:1587-9.

80. Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De La Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, Marberger M. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer?. *BJU Int*. 2010; 106:1138-42.

81. Trpkov K, Gao Y, Hay R, Yimaz A. No residual cancer on radical prostatectomy after positive 10-core biopsy: incidence, biopsy findings, and DNA specimen identity analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130:811-6.

82. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin Barentsz O, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol*. 2008; 49:107-20.

83. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2009; 182:485-90

84. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *J Urol*. 2009; 182:499-507.



85. Kattan MW, Earnshaw SR, McDade CL, Black LK, Andriole GL. Cost effectiveness of chemoprevention for prostate cancer with dutasteride in a high-risk population based on results from the REDUCE clinical trial. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011; 9:305-15.

86. Marshall JR, Tangen CM, Sakr WA, Wood DP Jr, Berry DL, Klein EA, Lippman SM, Parnes HL, Alberts DS, Jarrard DF, Lee WR, Gaziano JM, Crawford ED, Ely B, Ray M, Davis W, Minasian LM, Thompson IM Jr. Phase III trial of selenium to prevent prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: SWOG S9917. *Cancer Prev Res*. 2011; 4:1761-9.

87. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306:1549-56.

88. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spánberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352:1977-84.

89. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spánberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:1144-54.

90. Heidenreich A, Pfister D, Thüer D, Brehmer B. Percentage of positive biopsies predicts lymph node involvement in men with low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymphadenectomy. *BJU Int*. 2011; 107:220-5.

91. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2006; 98:788-93.

92. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*. 2007; 178:493-9.



93. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005; 95:751-6.

94. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53:253-9.

95. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2007; 69:1170-5.

96. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68Gy of radiotherapy with 78Gy. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1990-6.

97. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johanson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskowitz B, Livne PM, Wamer J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330:242-8.

98. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998; 280:975-80.

99. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:126-31.

100. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Curr Urol Rep.* 2010; 11:165-71.

101. Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol.* 2010; 184:131-5.

102. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, Bégin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer.* 2008; 113:286-92.



103. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Ketterman A, Feng Z, Carter HB, Walsh PC. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2810-6.

104. Cabrera P, Caballero F, García Mediero JM, Hernández E, González García FJ, Núñez C, Angulo JC. Perfil descriptivo de la práctica laparoscópica actual en la urología española. *Asociación Española de Urología. LXXIV Congreso Nacional de Urología. Actas Urol Esp* 2009, 33(S): 141.

105. Cabrera P, Hernández E, Núñez C, Cáceres F, Caballero F, Angulo J. Perfil descriptivo de la práctica laparoscópica actual en la Urología española. *Rev Urol* 10: 217-223, 2009.

106. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002; 167:1681-6.

107. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. IIC-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol.* 2008; 54:392-401.

108. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2035-41.

109. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2225-9.

110. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008; 299:2760-9.

111. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for



prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol.* 2002; 168:530-5.

112. Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8198-203.

113. García Mediero JM, Núñez C, Cáceres Jiménez F, García-Tello A, Mateo E, Angulo J. Cirugía de rescate de la recidiva local del cáncer de próstata postradioterapia: Prostatectomía radical laparoscópica frente a crioterapia. Experiencia inicial. *Asociación Española de Urología. LXXVI Congreso Nacional de Urología. Actas Urol Esp* 2011, 35(S): 126.

114. Pisters LL, Von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol.* 1997; 157:921-5.

115. Cespedes RD, Pisters LL, Von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol.* 1997; 157:237-40.

116. Eisenberg ML, Shinohara K. Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology.* 2008; 72:1315-8.

117. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008; 180:559-63.

118. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3461-7.

119. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010; 58:803-15.

120. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* 2003; 61(2 Suppl 1):3-74.



121. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000; 132:566-77.

122. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology.* 2001; 57:727-32.

123. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115:3376-8.

124. Cruz Guerra NA. Outcomes from the use of maximal androgen blockade in prostate cancer at health area with reference hospital type 2 (1st part). Quality of life: application of EORTC QLQ-C30 instrument. *Arch Esp Urol.* 2009; 62:431-57.

125. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010; 57:49-59.

126. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVivar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006; 24:3984-90.

127. Yu EY, Gulati R, Telesca D, Jiang P, Tam S, Russell KJ, Nelson PS, Etzioni RD, Higano CS. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2668-73.

128. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol.* 2009; 55:1269-77.

129. Jordan WP, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J.* 1977; 70:1411-3.



130. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol.* 1997;79:235–6.

131. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341:1781-8.

132. Morgan SC, Dearnaley DP. Additional therapy for high-risk prostate cancer treated with surgery: what is the evidence?. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9:939-51.

133. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, De Placido S, Sternberg CN. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. 2010; 70:983-1000.

134. Gómez-Veiga F, Alcaraz-Asensio A, Burgos-Revilla J, Cózar-Olmo JM. Avances en uro-oncología “OncoForum”: lo mejor del 2010. *Actas Urol Esp.* 2011; 35:315-24.

135. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Buech PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1513-20.

136. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Thèodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1502-12.

137. Fitzpatrick JM, Anderson J, Sternberg CN, Fleshner N, Fizazi K, Rébillard X, Dogliotti L, Conti G, Turesson I, James N, Heidenreich A, Solsona E, Guillem V, Herchenhorn D, Moul J, van Moorselaar J, Coetzee LJ, Wilson A, Barnias A, De Wit R, Chrisofos M. Optimizing treatment for men with advanced prostate cancer: expert recommendations and the multidisciplinary approach. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 68 Suppl:S9-22.

138. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based



chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2010; 46:1770-2.

139. Buonerba C, Palmieri G, Di Lorenzo G. Docetaxel rechallenge in castration-resistant prostate cancer: scientific legitimacy of common clinical practice. *Eur Urol*. 2010; 58:636-7.

140. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Piou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int*. 2010; 106:974-8.

141. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:411-22.

142. Hernández E, Portillo JA, Angulo JC, Villavicencio H. Patrón descriptivo de práctica clínica en el diagnóstico de cáncer de próstata y la realización de la biopsia de próstata de acuerdo a Uroquest, un estudio realizado entre urólogos españoles. *Asociación Española de Urología. LXXV Congreso Nacional de Urología. Actas Urol Esp 2010, 34(S): 45.*

143. Lista F, Mateo E, Núñez C, Angulo J, Portillo JA, Villavicencio H. Práctica clínica habitual en el tratamiento del cáncer de próstata localizado según la encuesta Uroquest. *Asociación Española de Urología. LXXVI Congreso Nacional de Urología. Actas Urol Esp 2011, 35(S): 121.*

144. Mateo E, Lista F, Núñez C, Angulo J, Portillo JA, Villavicencio H. Patrón descriptivo de cómo los urólogos españoles consideran la calidad de vida relacionada con el cáncer de próstata y las decisiones terapéuticas. *Asociación Española de Urología. LXXVI Congreso Nacional de Urología. Actas Urol Esp 2011, 35(S): 137-138.*

145. Núñez C, Angulo JC, Sánchez-Chapado M, Alonso S, Portillo JA, Villavicencio H. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp 2012 (en prensa)*







ANEXO I. Publicación (doi:10.1016/j.acuro.2012-02.003)



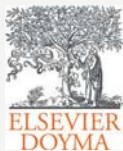




Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

Actas Urol Esp. 2012;xxx(xx):xxx-xxx



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO ESPECIAL

Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España

C. Núñez^{a,*}, J. Angulo^b, M. Sánchez-Chapado^c, S. Alonso^d, J.A. Portillo^e y H. Villavicencio^f

^a MD Anderson Internacional, Madrid, España

^b Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^c Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^d Departamento Médico, Abbott Laboratories SA, Madrid, España

^e Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^f Fundació Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 7 de febrero de 2012; aceptado el 14 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Variabilidad clínica;
Paciente;
Profesional médico

Resumen

Objetivos: Explorar la opinión de los urólogos españoles respecto a los principales puntos en el diagnóstico, prevención, calidad de vida y tratamiento del cáncer de próstata.

Material y métodos: Se administró un cuestionario anónimo a 290 especialistas que representan el colectivo profesional urológico involucrado en el manejo del cáncer de próstata en España. En su definición se tuvo en cuenta el grado de experiencia profesional, el ámbito de trabajo, la relación contractual con el paciente y el carácter académico del centro. El análisis estadístico se basó en el estudio de frecuencias relativas para variables cualitativas. La interpretación de resultados se llevó a cabo en 2009-2010 y el informe de emisión final de los mismos en 2011.

Resultados: La tasa de respuesta recogida y correctamente transcrita de los formularios fue del 96,9% (n = 281), lo que supone un 10-15% del colectivo nacional. La mediana de edad fue 47,7 (29-69) años y el 92% fueron hombres. La mediana de experiencia profesional fue 19,1 (1-43) años. Se analizan las respuestas recogidas relativas a 153 cuestiones que tratan: a) cómo se lleva a cabo el diagnóstico de la enfermedad en el entorno de los encuestados; b) las opiniones vertidas acerca de la prevención de la enfermedad; c) el tratamiento de la enfermedad localizada; d) el tratamiento de la enfermedad avanzada; y e) la definición de campos de interés para el profesional.

Conclusión: Esta encuesta demuestra una importante variabilidad en algunos puntos de la práctica clínica con respecto a las recomendaciones de expertos. Pone también en evidencia las principales preocupaciones del profesional, define oportunidades de mejora formativa y detecta necesidades en el colectivo urológico nacional.

© 2012 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cnunez@mdanderson.es (C. Núñez).

0210-4806/\$ - see front matter © 2012 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. Actas Urol Esp. 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



+Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

2

C. Núñez et al

KEYWORDS

Prostate cancer;
Diagnosis;
Treatment;
Clinical variability;
Patient;
Medical professional

Variability of the urological clinical practice in prostate cancer in Spain

Abstract

Objectives: Study the opinion of the Spanish urologists regarding the main points in the diagnosis, prevention, quality of life and treatment of prostate cancer.

Material and Methods: An anonymous questionnaire was administered to 290 specialists who represented the urological professional group involved in the management of prostate cancer in Spain. The following were considered in their definition: grade of professional experience, work setting, contractual relation with patient and academic character of the center. The statistical analysis was based on the study of relative frequencies for qualitative variables. The results were interpreted in 2009-10 and the final report of them was done in 2011.

Results: Response rate collected and correctly transcribed from the forms was 96.9% (n = 281). This accounts for 10-15% of the national group. Median age was 47.7 (29-69) years and 92% were men. Mean years of professional experience were 19.1 (1-43). Responses collected regarding 153 questions were analyzed. These dealt with: a) How the diagnosis of the disease was carried out in the setting of the surveyed; b) The opinions given on the disease prevention; c) Treatment of the localized treatment; d) Treatment of the advanced disease; and e) The definition of the fields of interest for the professional.

Conclusion: This survey showed important variability in some points of clinical practice in regards to the recommendations of the experts. It also shows the principal concerns of the professional, defines opportunities for training improvements and detects needs in the national urological group.

© 2012 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata es el tumor sólido más frecuente, responsable del 11% de todas las muertes por cáncer, aunque solo el 20% de los hombres que lo padecen fallecen por su causa¹. Su abordaje clínico se ha modificado en los últimos años por continuos avances relevantes que incluyen aspectos relativos a la prevención y detección de la enfermedad, la minimización del impacto en la calidad de vida del paciente por la enfermedad y su tratamiento, y a la cada vez más compleja toma de decisión entre las numerosas opciones terapéuticas disponibles². Este continuo desarrollo genera una creciente incertidumbre en múltiples aspectos. Además, al urólogo le resulta cada vez más complejo mantener un nivel de conocimientos y competencias suficientemente actualizadas en su práctica clínica, de forma que se garantice a cada paciente una atención sanitaria adecuada a las últimas evidencias y alternativas disponibles³.

Nos guste o no, el abordaje real del cáncer de próstata en España en la actualidad está sometido a una importante variabilidad de criterios profesionales y de prácticas clínicas no bien evaluadas, cuya existencia merece una consideración especial y una profunda reflexión corporativa del colectivo urológico. Con el fin de explorar el perfil de competencias profesionales y de hábitos clínicos en el manejo del cáncer de próstata en la práctica habitual urológica, y de identificar posibles oportunidades de mejora en este ámbito (divulgación, formación, capacitación, dotación instrumental, optimización de la relación médico-paciente), se ha llevado a cabo una encuesta planteada a una porción representativa del colectivo urológico de nuestro país, que aborda los aspectos más controvertidos de la enfermedad y algunas de las prácticas más sujetas a variabilidad en el abordaje de la enfermedad.

Material y método

En 2009 se ha llevado a cabo un estudio prospectivo observacional, de carácter descriptivo y transversal, a través de una encuesta autocumplimentada por un grupo de urólogos españoles en ejercicio involucrados habitualmente en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en su entorno asistencial. El cuestionario planteaba 137 elementos o preguntas directas. Para garantizar la pertinencia de las preguntas y la objetividad de las respuestas, el cuestionario se sometió a la consideración de un grupo de especialistas en la materia, varios de ellos firmantes de este manuscrito, que definieron las preguntas definitivas y claves del cuestionario final. Los especialistas participantes en la realización de las encuestas lo hicieron de manera voluntaria y anónima.

Todas las preguntas se llevaron a cabo intentando que las respuestas fuesen dicotómicas, lo que sucedió en 85 preguntas (62% del cuestionario). Solo 3 preguntas (2,2%) tuvieron más de 4 posibles respuestas, reduciéndose en lo posible la dispersión en el análisis de las respuestas. Las respuestas se estructuraron en 14 apartados temáticos concretos, al final de los cuales se preguntó acerca del grado de interés que el profesional tendría en profundizar en ese tema, obteniéndose un panel comparativo que distingue el interés relativo en función de los rangos de respuesta y los intervalos de confianza de la misma. Se establecen así diferencias relativas entre algunos temas que puedan ser interpretados como de mayor o menor interés⁴.

Los 290 especialistas encuestados representan el colectivo profesional urológico involucrado en el abordaje clínico del cáncer de próstata en España. En su definición se tuvo en cuenta el grado de experiencia profesional, el ámbito de trabajo, la relación contractual con el paciente y el

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. Actas Urol Esp. 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



+Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España

3

carácter académico del centro. La tasa de respuesta recogida y correctamente transcrita de los formularios fue del 96,9% (n = 281). Esta muestra permite efectuar las estimaciones principales del estudio con una precisión suficiente, asumiendo un error máximo de $\pm 5,8\%$ para un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y supuestas las condiciones más desfavorables de distribución de respuestas a variables dicotómicas de encuesta ($p = q = 0,5$).

Resultados

La edad media de los participantes fue $46,9 \pm 9,6$ años (mediana: 47; rango: 29-69), y en la distribución por grupos de edad homogénea 258 (91,8%) fueron hombres y 23 (8,2%) mujeres. La edad de las mujeres fue menor (39 años; rango: 29-54) que la de los varones (48 años; rango: 29-69). El tiempo medio de ejercicio fue $19,1 \pm 9,5$ años (rango: 1-43). Según el tipo de práctica médica 127 (45,3%) trabajaban en un entorno asistencial de primer nivel y 154 (54,7%) en centros especializados. Respecto al tipo de ejercicio 115 (40,9%) trabajaban en sanidad pública, 10 (3,6%) en sanidad privada y 156 (55,5%) en un entorno mixto. No todos los encuestados contestaron todas las preguntas, extrapolándose los resultados para cada pregunta específica al 100% teórico.

Diagnóstico de la enfermedad

En esta sección se trataron aspectos epidemiológicos, la pertinencia del cribado poblacional, el empleo de PSA y otros marcadores, el uso de diversos estudios de diagnóstico por imagen, y la indicación y maneras de llevar a cabo la biopsia prostática. El 64,4% de los encuestados considera que los datos acerca de incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en nuestro entorno deben interpretarse como fiables, y una proporción tan elevada como el 97,9% asume que cabe la posibilidad de mejorar el registro actualmente disponible. Por otro lado, el 64,2% conoce la existencia de algún registro de cáncer de próstata en la comunidad autónoma en la que trabaja.

En lo que respecta a los programas de cribado poblacional, el 49,6% de los profesionales considera necesario llevar a cabo un cribado sistemático del cáncer de próstata, e incluso el 23,2% lo lleva a cabo de forma activa. De hecho, el 65,5% asume que la realización sistemática de PSA puede reducir la mortalidad de la enfermedad. Ahora bien, el 71,1% está de acuerdo en no practicar PSA rutinariamente a personas mayores. Curiosamente solo el 63% informa convenientemente a sus pacientes de los riesgos y beneficios que implica hacerse un PSA. Por otro lado, el empleo rutinario de rangos de PSA (85,4%; IC95%: 81,2-89,3) y de la fracción de PSA libre (89%; IC95%: 84,9-93,1) ha desplazado definitivamente en la rutina asistencial de nuestro país a la densidad del PSA (48,4%; IC95%: 41,6-55,2) como elemento de consideración previo a la indicación de la biopsia prostática ($p < 0,001$). Respecto a las nuevas modalidades de diagnóstico por imagen, un 34,9% usa FDG-PET, un 19,5% PET-colina en su medio de trabajo y un 75,4% emplea RMN. Solo el 12,8% conoce el estudio multiparamétrico de la próstata mediante RMN endorrectal. El 25,1% emplea de forma rutinaria eco-dúplex. Los marcadores de reabsorción ósea solo

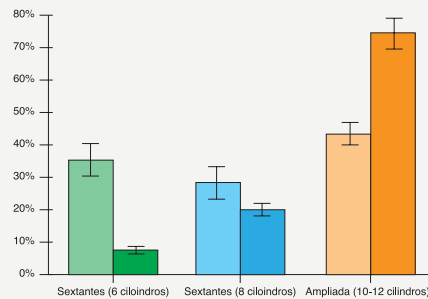


Figura 1 Técnica empleada de biopsia prostática (inicial en color claro, repetida en oscuro).

los emplean el 14,6% de los encuestados. El 38,5% (IC95%: 32,8-44,6) opina que el marcador más prometedor es PC3A, frente al 14,4% (IC95%: 10,6-19,2) que considera para este papel el estudio de metilación de GPH ($p < 0,05$).

Respecto a la técnica de realización de la biopsia, ante una biopsia inicial el 32,2% suele llevar a cabo una biopsia por sextantes (6 cilindros), el 26,3% incluye además la zona transicional (8 cilindros) y el 41,5% practica biopsia ampliada (con 10-12 cilindros, según se tome o no muestra de la zona transicional, o más). Ahora bien, cuando se trata de una biopsia repetida, la tasa de urólogos que realiza biopsia por sextantes cae al 7%, la de sextantes con zona transicional al 19,6% y la de biopsia ampliada sube al 73,4% (fig. 1). El 39,7% emplea infiltración con anestesia local y el 20,5% tiene en cuenta la edad del paciente y el volumen prostático para decidir el número de cilindros obtenidos.

Prevención de la enfermedad

El 29,5% de los encuestados cree que es posible llevar a cabo estrategias de prevención farmacológica del cáncer de próstata, y el 21,7% considera que dutasteride es el fármaco apropiado para estas estrategias de quimiopreprofilaxis. El 32% cree que es posible llevar a cabo estrategias de prevención del cáncer de próstata basadas en el cuidado alimenticio. Se presentan los principales candidatos recomendados de manera no excluyente (fig. 2).

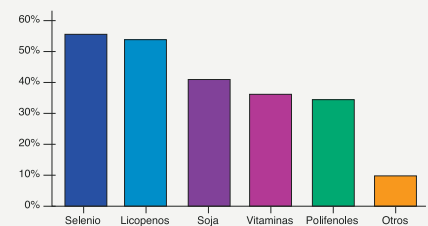


Figura 2 Candidatos considerados para quimiopreprofilaxis con suplementos alimenticios (sobre 90 encuestados).

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



+Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

4

C. Núñez et al

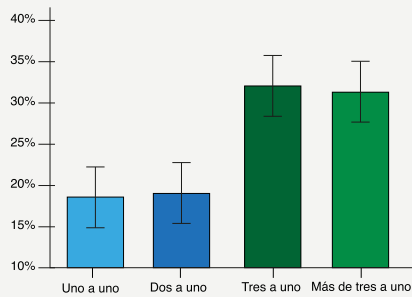


Figura 3 Indicación relativa cirugía/radioterapia en la práctica asistencial de los encuestados.

Tratamiento de la enfermedad localizada

En lo que respecta a la decisión terapéutica principal de la enfermedad localizada, los profesionales tienen en cuenta la edad del paciente (97,1%), la comorbilidad global (92,1%) y el temor a las secuelas (62,5%). El 78,6% ofrece a sus pacientes radioterapia en igualdad de condiciones, pero solo el 18,2% la lleva a cabo de forma equitativa (fig. 3). El 87,5% de los encuestados practican ellos mismos la cirugía. El 72,9% considera la posibilidad de braquiterapia, el 33,6% tratamiento con análogos de LHRH en la enfermedad localizada, el 10% HIFU, el 16,5% crioterapia y el 32,6% actitud expectante (observación) (fig. 4) con criterios dispares para plantear el tratamiento diferido (86,9% elevación de PSA, 12,1% desarrollo de metástasis, 11,4% otros). Para el rescate ofrecen terapia hormonal un 59,6% (IC95%: 52,6-66,2), radioterapia un 32,3% (IC95%: 26,2-39,1) y prostatectomía radical un 20,7% (IC95%: 15,65-26,9), lo que implica marcadas diferencias a favor del bloqueo hormonal diferido ($p < 0,05$).

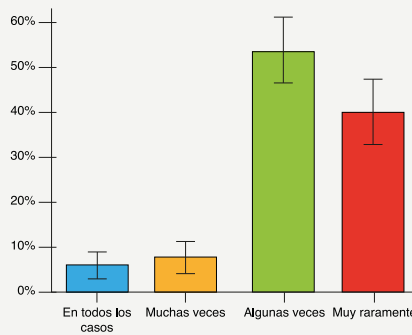


Figura 4 Distribución según frecuencia con la que los profesionales plantean observación en pacientes con cáncer de próstata localizado (sobre 91 encuestados).

Respecto a la técnica quirúrgica, aunque el 76,1% de los encuestados cree en las ventajas de la prostatectomía radical laparoscópica (PRL), solamente el 26,3% la practica de forma rutinaria con diferente frecuencia. El 66,2% de los profesionales que no lleva a cabo PRL refiere estar dispuesto a aprender la técnica. Respecto al abordaje robótico, la diferencia entre lo que el urólogo considera deseable y su realidad práctica es aún mayor, puesto que aunque un 73% de los urólogos encuestados cree en las ventajas de la prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot (PRLAR), solamente un 1,4% la practica. En lo que respecta al concepto de coste-beneficio el 33% (IC95%: 27,7-38,7) y el 92,1% (IC95%: 88,35-94,74) de los encuestados considera que PRL y PRLAR, respectivamente, son caras con respecto a la alternativa de la cirugía abierta ($p < 0,0001$). El 10 y 38,27% respectivamente consideran que PRL y PRLAR deberían ser costeadas en nuestro sistema sanitario por el propio paciente de manera integral.

En lo relativo a las secuelas derivadas del tratamiento el 85% de los especialistas se definen preocupados por la esfera sexual del paciente con cáncer de próstata. En este sentido, un 88,9% toma en consideración la opinión del paciente respecto a su vida sexual a la hora de decidir acerca del tratamiento de la enfermedad localizada. Incluso en el tratamiento de la enfermedad diseminada el 49,7% considera la opinión del paciente a este respecto hasta el punto de demorar la indicación del tratamiento hormonal si fuese necesario. El 68,6% de los encuestados practica prostatectomía con preservación de los erectores, y el 98,6% de los profesionales participa en la búsqueda del tratamiento que resuelva la secuela (un 56,3% activamente y un 43,7% solo si el paciente lo reclama). El 84,9% está preocupado por la continencia del paciente con cáncer de próstata, hasta el punto de que cuando se presenta esta secuela un 99,3% participa en la búsqueda del tratamiento (un 82,4% activamente y un 17,6% solo si el paciente lo reclama). El 74,3% recomienda siempre ejercicios del suelo pélvico, el 78,4% valora colocar prótesis de esfínter y el 63,9% cabestrillo masculino.

El 68,2% de los encuestados cree que resulta fácil definir recidiva bioquímica, tanto para pacientes intervenidos como para los tratados mediante radioterapia y el 75% considera que esta situación debe tratarse activamente de forma precoz. Las decisiones terapéuticas recogidas varían según se trate de cirugía fallida (36,8% radioterapia, 20,7% hormonoterapia, 42,5% combinación de ambas) o radioterapia fallida (96% hormonoterapia, 2,5% cirugía de rescate y 5,4% crioterapia de rescate). Ningún encuestado eligió tratamiento expectante, ni para pacientes intervenidos ni radiados.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

En lo que respecta al bloqueo hormonal el 69,7% (IC95%: 62,1-74,8) prefiere bloqueo androgénico máximo (BAM) frente al 30,3% (IC95%: 26,1-34,5) partidario del bloqueo androgénico simple con análogo LH-RH exclusivamente ($p < 0,001$). En cuanto al momento ideal de inicio del tratamiento hormonal en la enfermedad diseminada, un 89,5% considera apropiado comenzar lo más precozmente posible, frente a un 10,5% que considera que debe iniciarse de forma diferida cuando existan datos de progresión o dolor. A la hora de prescribir un análogo LH-RH los encuestados

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. Actas Urol Esp. 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España

5

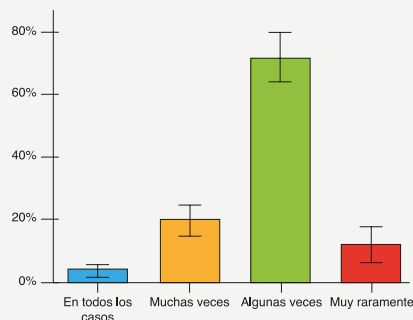


Figura 5 Realidad de uso de hormonoterapia intermitente (sobre 177 encuestados).

tienen en cuenta la simplicidad en la administración del preparado (92%), la liberación semestral (87,5%), la facilidad de almacenamiento a temperatura ambiente (81,6%) y el grosor de la aguja (81,65%). El 42% declara que tiene preferencia por un análogo en particular; de ellos el 90,5% declara la preferencia por acetato de leuproleina como molécula eficaz y segura para conseguir deprivación androgénica fiable. La castración quirúrgica de rutina la practica solo el 0,7% y la terapia hormonal intermitente con frecuencia diversa el 63,7% (fig. 5).

En la enfermedad localmente avanzada existen diferencias de uso de tratamiento hormonal neoadyuvante según el tipo de tratamiento definitivo: el 92,8% (IC95%: 89,5-96,1) lo considera de manera sistemática antes de radioterapia, frente al 35,3% (IC95%: 29,2-41,4) antes de cirugía ($p < 0,001$). Incluso un 21,3% (IC95%: 16,4-26,1) emplea tratamiento neoadyuvante en tumores aparentemente localizados que van a someterse a cirugía ($p < 0,05$). En lo que respecta al empleo de hormonoterapia adyuvante, un 48,9% (IC95%: 43,4-54,4) la consideran tras cirugía en los casos que demuestran ser localmente avanzados en el espécimen histopatológico y el 83% (IC95%: 79,1-86,9%) tras radioterapia para casos de alto riesgo ($p < 0,001$). Existe gran variabilidad acerca de cuál es el tiempo apropiado de duración de la hormonoterapia adyuvante (fig. 6).

Para detectar fallos de tratamiento el 82,9% practica controles periódicos de testosterona en pacientes con bloqueo hormonal, aunque un 34,2% solo lo hace ante el incremento de PSA. El 69,9% considera que resulta fácil definir la enfermedad resistente a castración. En esta circunstancia un 45,7% (IC95%: 39,2-52) considera se debe abandonar el bloqueo hormonal, un 78,8% (IC95%: 75,2-82,4) opina que docetaxel y prednisona es el tratamiento más indicado y un 77,6% (IC95%: 72,4-82,8) emplea estrategias de hormonoterapia de segunda línea, aunque solo un 34,4% refiere poseer información actualizada sobre nuevos fármacos que actúan de ese modo. Además, el 45,7% (IC95%: 39,9-51,6) emplea algún bifosfonato de rutina en los pacientes con enfermedad refractaria. Estas prácticas muestran que manipulación hormonal secundaria (retirar o añadir antiandrogénico) e iniciar docetaxel con prednisona son actitudes

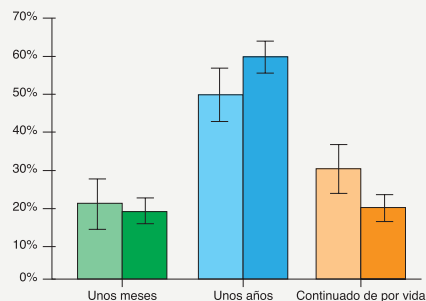


Figura 6 Duración del bloqueo hormonal adyuvante en la enfermedad localmente avanzada (tras cirugía en color claro, tras radioterapia en oscuro).

más empleadas que retirar análogo LH-RH o instaurar bifosfonatos ($p < 0,001$).

Definición de campos de interés para el profesional

Se recoge mediante escala Likert el grado de interés relativo para cada uno de los principales epígrafes contemplados en la encuesta. La principal utilidad de esta representación es agrupar los puntos de diferente grado de interés según el solapamiento de los intervalos de confianza de los mismos. Este análisis puede apreciarse gráficamente en la figura 7, y de manera relativa en la tabla 1, otorgando niveles de interés del 1 (máximo interés) al 5 (mínimo interés).

Discusión

La variabilidad en la práctica clínica puede venir determinada por desconocimiento de las recomendaciones oficiales, o porque los profesionales implicados en el análisis de las opiniones y pareceres no estén de acuerdo con las líneas teóricas admitidas y recomendadas en los documentos empleados como referencia⁵. Así, de existir desviaciones en los diferentes campos evaluados se analizará su magnitud

Tabla 1 Niveles de interés relativo para los diferentes temas de 1 (máximo) a 5 (mínimo)

1. Desarrollo de nuevas terapias
2. Actitud ante el fracaso bioquímico-Continencia asociada al tratamiento-Epidemiología del cáncer de próstata en España-Cribado poblacional basado en PSA-Optimización técnica de la biopsia
3. Dilemas en la decisión terapéutica del cáncer localizado-Papel actual del bloqueo hormonal
4. Prostatectomía radical laparoscópica-Vida sexual del paciente con cáncer de próstata- Novedades en el diagnóstico por imagen-Novedades en el diagnóstico molecular
5. Prostatectomía radical robótica-Estrategias de quimioprolifaxis

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

6

C. Núñez et al

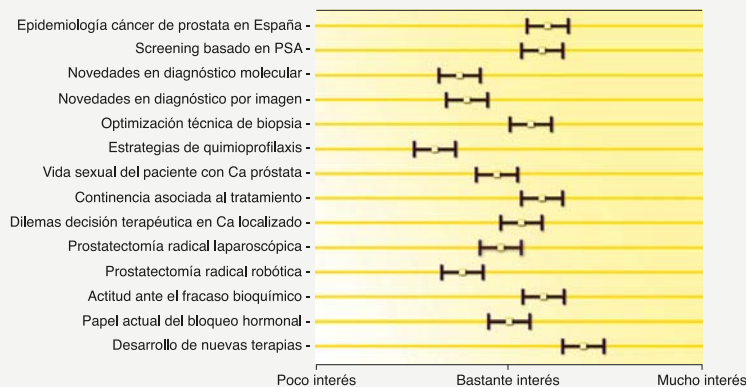


Figura 7 Medianas e intervalos de confianza del grado de interés que despiertan en los encuestados los diferentes temas.

con intención de definir oportunidades de mejora y analizar las necesidades del colectivo urológico nacional representado por los encuestados.

Las guías de práctica clínica son documentos muy sofisticados, por la búsqueda exhaustiva de datos en la literatura y la sistematización de los mismos para el establecimiento de conclusiones. Los aspectos fundamentales en los que se basan actualmente las guías clínicas son la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata, editada en 2008 por el Sistema Nacional de Salud⁶, la *European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer* (<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines>) puesta al día en 2011⁷⁻⁹ y la *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)¹⁰ son los principales documentos de consenso en nuestro entorno de práctica clínica para esta enfermedad. No se pretende comparar opiniones con recomendaciones, pero sí recoger la variabilidad detectada entre las opiniones mayoritarias y lo que admitimos como consenso, que recoge el sentir de los expertos y la reflexión crítica de la literatura actualizada.

Actualmente se está llevando a cabo, como actividad estratégica de la Asociación Española de Urología, un registro nacional de cáncer de próstata que servirá para tener datos propios y actuales acerca de la prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en España. Este punto se contempla como uno de los temas de mayor interés relativo para los encuestados. La optimización técnica de la biopsia de próstata es otro de los puntos clave en el apartado del diagnóstico de la enfermedad. El criterio empleado se ajusta a un patrón racional, que tiene en cuenta si se trata de biopsia inicial o repetida y, en menor medida, el volumen prostático y la edad del paciente. Poco interés supone en los encuestados el desarrollo de nuevos marcadores y técnicas de diagnóstico por imagen. PCA3 podría tener utilidad para identificar cáncer en varones con biopsias inicialmente negativas a pesar de un PSA elevado¹¹. También son

prometedores la detección de genes de fusión *TMPPRS2-erg* o el estudio de metilación anómala de promotores de diversos genes en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático^{12,13}. El estudio multiparamétrico de la próstata mediante RMN con antena endorrectal está también infraconsiderado¹⁴. Todos estos temas son de escaso interés para los especialistas en nuestro entorno.

La encuesta recoge los aspectos en los que se basa la decisión terapéutica ante un paciente con cáncer de próstata localizado, teniendo en cuenta un balance entre el hipotético beneficio en resultados a favor de la cirugía y la diferente severidad de las secuelas y riesgos, edad y comorbilidad, a favor de la radioterapia. Se describen las prácticas de tratamiento expectante para cáncer localizado en nuestro entorno, así como las proporciones relativas para cirugía, radioterapia, braquiterapia, crioterapia, HIFU e incluso bloqueo hormonal en estos pacientes. La aún baja penetración de la PRL, en proporción 1:3 frente a cirugía abierta, se pone una vez más en evidencia¹⁵. Los profesionales aprecian las ventajas de esta, y más aún de la PRLAR, aunque son muy conscientes de las implicaciones económicas que estos abordajes suponen. La preocupación por las cuestiones relativas a la calidad de vida de los pacientes es muy alta. La cirugía con preservación de la erección es uno de los puntos de especial interés para el profesional sanitario, y constituye una de las áreas de mejora constante en el manejo de estos pacientes. También lo es el manejo adecuado del paciente con recidiva bioquímica tras cirugía o radioterapia fallidas.

Los datos relativos al empleo de bloqueo hormonal son muy interesantes. El profesional encuestado apoya mayoritariamente el BAM frente a la monoterapia con análogo LH-RH, tratamiento hormonal precoz y el empleo de tratamiento hormonal neoadyuvante y adyuvante para pacientes intervenidos, y mucho más para los que se orientan a radioterapia. Resulta curioso conocer cómo existen también marcadas preferencias respecto a las características inherentes al preparado y propiedades de las diferentes formas

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp*. 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



+Model
ACURO 417 1-7

ARTICLE IN PRESS

Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España

7

de análogos LH-RH¹⁶. Por primera vez se describen las prácticas de bloqueo hormonal intermitente en nuestro país.

El punto de principal preocupación es el desarrollo de nuevas terapias por cáncer de próstata. Posiblemente los profesionales perciban su papel en el advenimiento de nuevas formas de manipulación hormonal secundaria, y sean conscientes de su papel cada día más importante en la decisión terapéutica en todas las fases de la enfermedad, incluido el cáncer de próstata resistente a castración^{3,17}. Por el contrario, el punto de menor preocupación revelado en esta encuesta lo constituye la cirugía robótica y la prevención de la enfermedad.

En resumen, esta encuesta demuestra una importante variabilidad en algunos puntos de la práctica clínica con respecto a las recomendaciones de expertos⁷⁻¹⁰, pone en evidencia las principales preocupaciones del profesional, define oportunidades de mejora formativa y detecta necesidades en el colectivo urológico nacional.

Financiación

Proyecto avalado por la Asociación Española de Urología y realizado gracias a la financiación de Abbott Laboratories S.A., con el apoyo de la empresa Luzán 5 S.A.

Conflicto de intereses

La encuesta UROQUEST, que sustenta este trabajo, fue realizada por Luzán 5 S.A. bajo el auspicio de Abbott Laboratories S.A., tomando la opinión de una muestra de urólogos basada en su ejercicio profesional.

Los resultados derivados de la misma han sido analizados críticamente por los Dres. Carlos Núñez, Javier Angulo, Manuel Sánchez-Chapado, José Antonio Portillo y Humberto Villavicencio, sin conflicto de intereses alguno y sin haber percibido honorarios por la realización de este trabajo.

La Dra. Sara Alonso trabaja en el Departamento Médico de Abbott Laboratories SA, España.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Rafael Alonso su ayuda en la elaboración de la iconografía.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
2. Peiró S, Portella E. El grupo nominal en el entorno sanitario. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de*

- Salut 1. Valencia: EscolaValencianadiEstudis per a la Salut; 2003.
3. Gómez-Veiga F, Alcaraz-Asensio A, Burgos-Revilla J, Cózar-Olmo JM. Avances en uro-oncología OncoForum: lo mejor del 2010. *Actas Urol Esp.* 2011;35:315-24.
4. Goodman LA. Snowball Sampling. *Ann Math Stat.* 1961; 32:148-70.
5. Cózar-Olmo JM, Hernández-Fernández C, Miñana-López B, Amón-Sesmero JH, Montlleó-González M, Rodríguez-Antolín A, et al. Consenso experto sobre el impacto de la nueva evidencia científica disponible sobre Hiperplasia Benigna de Próstata. *Actas Urol Esp.* En prensa.
6. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. *Guías de Práctica Clínica en el SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.*
7. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp.* 2011;35:501-14.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración. *Actas Urol Esp.* 2011;35:565-79.
9. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Clinical Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology 2010.* Disponible en: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 4.2011. Prostate Cancer. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramirez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, et al. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2011;35:589-96.
12. Fernández-Serra A, Rubio-Briones J, García-Casado Z, Solsona E, López-Guerrero JA. Cáncer de próstata: La revolución de los genes de fusión. *Actas Urol Esp.* 2011;35:420-8.
13. Cairns P, Esteller M, Herman JG, Schoenberg M, Jeronimo C, Sanchez-Cespedes M, et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. *Clin Cancer Res.* 2001;7:2727-30.
14. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology.* 2011;261:46-66.
15. Cabrera P, Hernández E, Núñez C, Cáceres F, Caballero F, Angulo J. Perfil descriptivo de la práctica laparoscópica actual en la Urología española. *Rev Urol.* 2009;10:217-23.
16. Vilar-González S, Maldonado-Piñan X, Andrés-García I. ¿Se ha de asumir el efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante usados en el tratamiento del carcinoma de próstata? *Actas Urol Esp.* 2010;34:749-57.
17. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MA, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a la castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urol Esp.* 2011. En prensa.

Cómo citar este artículo: Núñez C, et al. Variabilidad de la práctica clínica urológica en cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.003



