

ONCO, guía

Cáncer de Próstata

Miguel Ángel Jiménez Ríos, Mario Solares Sánchez, Pedro Martínez Cervera, José Luis Aguilar Ponce,
Jorge Martínez Cedillo, José Hinojosa Gómez, Lesbia Rivera Rubí y Jesús Zamora Moreno

Introducción

El cáncer de próstata es reconocido como el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años. El promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que aumenta la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata.

Factores de riesgo: aparte de la edad, los principales factores de riesgo son la herencia, raza, dieta con alto contenido en grasas animales. Representa la primera causa de muerte (en el hombre) por cáncer en México con una tasa de mortalidad de 13 x 100,000 habitantes (0.0132).

- El grupo de edad más afectado es el de mayores de 65 años.
- Setenta por ciento de los pacientes fallece en su casa.
- Una de las complicaciones frecuentes son las metástasis óseas.
- Veinticinco por ciento de los casos son asintomáticos.
- A partir de la década de 1980 con la introducción del Antígeno Prostático Específico se ha logrado diagnosticarlo en etapas más tempranas.
- Gracias al diagnóstico temprano se puede ofrecer tratamiento potencialmente curativo.

Diagnóstico

- Los niveles altos de antígeno prostático no son indicativos de cáncer prostático ya que puede existir neoplasia con antígeno normal.
- El examen digital rectal sigue siendo indispensable, el sitio de mayor frecuencia de cáncer se encuentra en la zona periférica (irregularidad, asimetría y cambio en la consistencia de la próstata).

Las indicaciones para llevar a cabo la biopsia transrectal de próstata guiada con ultrasonido son: Alteraciones en el tacto o en el antígeno prostático

- El diagnóstico se confirma con el resultado histopatológico de la biopsia. Se recomienda que como mínimo se tomen de 10 a 12 muestras, bajo anestesia local o sedación intravenosa.

- La presencia de neoplasia intraepitelial de alto grado o de proliferación acinar atípica obliga a repetir el procedimiento (en 3 ó 6 meses).

La indicaciones de gammagrama óseo son:

- Antígeno prostático igual o mayor a 20 ng/ml.
- Gleason indiferenciado >7.
- Dolor óseo.
- Etapas clínicas T3 y T4

Las indicaciones de TAC o Resonancia Magnética son:

- T3 y T4 o T1 y T2 con alta probabilidad de afección ganglionar (Gleason mayor de 8 y antígeno mayor a 20)

Sistema de etapificación

TNM

Características tumorales

El sistema de gradación de Gleason es el sistema más común para el adenocarcinoma de próstata. Describe la suma de los patrones más frecuentes, del 1 al 5 según el grado de diferenciación. La suma va del 2 al 10 representando este último el más agresivo y de peor pronóstico.

Etapificación

- Características tumorales
- Clasificación TNM
- Grado tumoral
- Nivel de Antígeno Prostático Específico.

Factores de riesgo (Clasificación de D'Amico)

Bajo riesgo

- Antígeno igual o menor a 10 ng/ml.
- Gleason igual o menor a 6
- Estadio clínico T1C o T2a

Riesgo intermedio

- Antígeno de 10 a 20 ng/ml.
- Suma de Gleason 7
- Estadio clínico T2b

Riesgo alto

- Antígeno mayor a 20 ng/ml.
- Suma de Gleason de 8 a 10
- Estadio clínico igual o mayor a T2C

Estadio	Tratamiento	Comentario
T1a	Vigilancia	Tratamiento estándar de tumores con Gleason ≤ 6 , antígeno ≤ 10 , menos de 3 muestras con más de 50% en cada una de ellas y con una expectativa de vida mayor a 10 años. En pacientes con una expectativa mayor a 10 años se recomienda reestadificar con biopsias transrectales de próstata. (Recomendación grado B).
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes menores de 60 años con una expectativa de vida de más de 10 años de más de 10 años, especialmente para tumores mal diferenciados. (Recomendación grado B)
	Radioterapia	Opcional en pacientes menores de 60 años con una expectativa de vida, especialmente para tumores mal diferenciados. (Recomendación grado B)
	Bloqueo hormonal	No es opción. (Recomendación grado A)
	Combinación	No es opción. (Recomendación grado C)
T1b-T2b	Vigilancia	Pacientes asintomáticos con tumores bien y moderadamente diferenciados con una expectativa de vida menor a 10 años. Pacientes que no aceptan el tratamiento por las complicaciones. (Recomendación grado B).
	Prostatectomía radical	Tratamiento estándar en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años quienes aceptan el tratamiento y sus complicaciones. (Recomendación grado A)
	Radioterapia	Pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años quienes aceptan el tratamiento y sus complicaciones. Pacientes con contraindicaciones para cirugía. Paciente en malas condiciones, con expectativa de vida de 5 a 10 años y tumores mal diferenciados. (Recomendación grado B)
	Bloqueo hormonal	Análogos LH-RH en pacientes sintomáticos que necesitan paliación de los síntomas, no candidatos a tratamiento curativo (recomendación grado C). Los antiandrógenos se asocian con mala evolución en comparación con vigilancia y no se recomienda. (Recomendación grado A)
	Combinación	Bloqueo hormonal neoadyuvante (THNA) + prostatectomía radical, no ha probado beneficio. (Recomendación grado A) THNA + radioterapia, mejor control local no ha probado beneficios en la supervivencia. (Recomendación grado B) Bloqueo (tres años) + radioterapia mejor que radioterapia sola en tumores mal diferenciados. (Recomendación grado A)
T3-T4	Vigilancia	Opción en pacientes asintomáticos con T3, tumores bien y moderadamente diferenciados, con expectativa de vida menor a 10 años. (Recomendación grado C)
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes seleccionados T3a y expectativa de vida mayor a 10 años. (Recomendación grado C)
	Radioterapia	T3 con expectativa de vida mayor a 5 a 10 años. Si no está disponible se recomienda combinación con terapia bloqueo hormonal. (Recomendación grado A)
	Bloqueo hormonal	Pacientes sintomáticos con T3 a T4, concentración de APE > 20 ng/ml, mejor que vigilancia. (Recomendación grado A)
	Combinación	Radioterapia + bloqueo hormonal es mejor que radioterapia sola. (Recomendación grado A) THNA+ prostatectomía radical no ha probado beneficio. (Recomendación grado B)
N + M0	Vigilancia	Pacientes asintomáticos con antígeno menor de 20-50 con periodo de doblaje del antígeno prostático específico menor a 12 meses pueden tener una peor supervivencia. (Recomendación grado C)
	Prostatectomía radical	No es la opción estándar. (Recomendación grado C)
	Radioterapia	No es la opción estándar. (Recomendación grado C)
	Bloqueo hormonal	Terapia estándar. (Recomendación grado A)
	Combinación	No es la opción estándar. (Recomendación grado B)
M +	Vigilancia	No es la opción estándar. (Recomendación grado B)
	Prostatectomía radical	No es la opción estándar. (Recomendación grado C)
	Radioterapia	Está indicada en el caso de metástasis óseas dolorosas o compresión radicular, hemorragia u obstrucción urinaria y/o rectal. (Recomendación grado C)
	Bloqueo hormonal	Terapia estándar, no debe negarse tratamiento a pacientes sintomáticos. (Recomendación grado B)
	Combinación	No es la opción estándar. (Recomendación grado C)

Cuadro 2 ■**Seguimiento posterior al tratamiento con intento de curación**

Después de cualquier alternativa terapéutica con fines curativos se debe continuar la vigilancia de la siguiente manera:

- 1 En pacientes asintomáticos, con historia de enfermedad específica y concentraciones de APE que concuerdan con los resultados del tacto rectal se recomiendan que el seguimiento sea cada 3 meses durante el primer año; cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente cada año.
- 2 (Recomendación B). Posterior a una prostatectomía radical los niveles de APE mayores de 0.2 ng/ml después de 3 meses de la prostatectomía están asociados a recurrencia.
- 3 Posterior a radioterapia niveles de APE mayores de 2 ng/ml por arriba del nadir se consideran recurrencia o persistencia.
- 4 La elevación del APE y un nódulo palpable pueden ser signos de recurrencia de la enfermedad. (Recomendación B).
- 5 La recurrencia local puede diagnosticarse de acuerdo al periodo de doblaje acelerado; recurrencia sistémica, doblaje lento; recurrencia local.
En casos seleccionados se recomienda biopsia de la anastomosis y PET con acetato. (Recomendación B).
- 6 Las metástasis pueden ser detectadas por gammagrama óseo, tomografía computarizada, resonancia magnética pélvica y PET con acetato. (Recomendación B).
- 7 Si un paciente tiene dolor óseo se debe hacer gammagrama óseo independientemente del APE. (Recomendación B).

Tratamiento del cáncer refractario al bloqueo hormonal

Después de un periodo de 18 a 24 meses de bloqueo hormonal, el paciente puede hacerse refractario al mismo.

Definición

1. Niveles séricos de castración en la testosterona.
2. Dos elevaciones consecutivas de APE en intervalos quincenales.
3. Suspensión del antiandrógeno por un lapso de cuatro semanas.
4. Progresión de lesiones medibles (óseas y de tejidos blandos).

Quimioterapia

La quimioterapia antineoplásica está indicada en los pacientes con enfermedad metastásica y refractarios al bloqueo androgénico.

Primera línea. El Docetaxel ha demostrado beneficio en la supervivencia (Recomendación grado C)

Segunda línea. Cabazitaxel ha demostrado beneficio como segunda línea en aquellos pacientes que progresan al uso de docetaxel.

Bisfosfonatos

En pacientes con metástasis óseas se recomienda el ácido zoledrónico cada 4 semanas para prevenir las complicaciones óseas.

También se puede utilizar en pacientes sin metástasis, para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes bajo bloqueo hormonal administrándose cada 4 meses (confirmación con densitometría ósea).

Tratamiento paliativo

La radioterapia externa o con radioisotopos se utilizan en el caso de metástasis óseas dolorosas, y para disminuir fracturas en terreno patológico, aliviar síntomas de compresión nerviosa u obstrucción urinario o rectal, así como hemorragia.

Referencias

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-347 ■
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77(1):138-143 ■

Cuadro 3 ■**Manejo después de la recaída posterior a la radioterapia.**

Se considera que después de radioterapia la recaída bioquímica corresponde a 2 ng/ml por arriba del nadir.

- 1 Las recurrencias locales pueden ser tratadas con prostatectomía radical de salvamento en pacientes cuidadosamente seleccionados. (Recomendación grado C)
- 2 La reirradiación puede ser una opción en pacientes altamente seleccionados. La crioterapia es una opción.
La crioterapia, láser, la HIFU (high intensity focus ultrasound) y la radiofrecuencia por ultrasonido de alta intensidad se encuentran en estudio.
- 3 El bloqueo androgénico es una opción en pacientes en los que se sospecha recaída sistémica y no son candidatos a las situaciones anteriores. (Recomendación grado B)

Cuadro 4 ■

Guías para segunda línea de tratamiento posterior a tratamiento curativo

Sospecha de falla local posterior a prostatectomía radical	Pacientes con sospecha de falla local son candidatos a radioterapia de salvamento. Otros pacientes pueden ser manejados con vigilancia (monitoreo activo) con posibilidad de bloqueo hormonal posterior (Recomendación grado B)
Sospecha de metástasis	Existe evidencia de que el bloqueo hormonal temprano retarda la progresión y logra un beneficio en la supervivencia en comparación con la terapia tardía. Estos resultados son controvertidos. La terapia local no se recomienda excepto por razones paliativas. (Recomendación grado B)

Cuadro 5 ■

Seguimiento posterior al bloqueo hormonal

Indicado para pacientes con enfermedad localmente avanzada y sistémica:

1	Los pacientes deben ser evaluados a los 3 y 6 meses después del tratamiento inicial (el Nadir se alcanza a los 6 meses). Los exámenes deben incluir al menos determinación de APE, tacto rectal y evaluación cuidadosa de los síntomas, para evaluar la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del tratamiento administrado (recomendación grado B).
2	El seguimiento debe ser individualizado según los síntomas, factores pronósticos y el tratamiento administrado (recomendación grado C).
3	En pacientes con estadio M0 que tienen una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento debe realizarse cada 6 meses y debe incluir al menos la historia clínica, tacto rectal y APE (recomendación grado C).
4	En pacientes con estadio M1 que tienen una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento debe ser cada 3 a 6 meses. Se debe incluir historia clínica, tacto rectal, APE, hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina (recomendación grado C).
5	No se recomiendan estudios de imagen en pacientes estables y/o asintomáticos (recomendación grado B).

Cuadro 6 ■

Recomendaciones para confirmar la respuesta al tratamiento

1	La disminución del APE > 50% que se mantiene durante 8 semanas está relacionada con un mejor pronóstico que una disminución de 50% del APE (evidencia IA).
2	En metástasis no óseas en pacientes con cáncer prostático hormonorresistente es necesario apearse a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).
3	En pacientes con síntomas avanzados de metástasis hormonorresistentes la respuesta terapéutica puede ser evaluada por la mejoría de los síntomas.

3. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10(4):245-251 ■
4. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33(2):223-230. *Cáncer de próstata* ■
5. Quinn M and Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162-173 ■
6. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999;161(3): 835-839 ■
7. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 1999; 54(4): 708-713 ■
8. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-1290 ■
9. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170(3 Pt 1):609-615 ■
10. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1520-1525 ■
11. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30(2):249-255 ■
12. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158(1):12-22 ■
13. National Cancer Institute website: Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/HealthProfessional/page2> ■
14. Gleason, D. F.: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: *Urology Pathology; the Prostate*. Edited by M. Tannenbaum. Phila-

delphia: Lea & Febiger, chapt. 9, 1977 ▪

15. Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Haggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S. et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 352: 1977, 2005 ▪

16. Arias, E.: National Vital Statistics Report, Division of Vital Statistics. Centers for Disease Control. United States Cáncer de prostate. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(11):781-789 ▪

17. D'Amico, A. V., Moul, J., Carroll, P. R., Sun, L., Lubeck, D. and Chen, M. H.: Cancerspecific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 21: 2163, 2003 ▪

18. D'Amico, A. V., Chen, M. H., Roehl, K. A. and Catalona, W. J.: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 351: 125, 2004 ▪

19. Lowe BA. Management of stage T1a prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996;14(3):178-182 ▪

20. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999;70(1): 49-53 ▪

21. Griebeling TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostatespecific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996;14(3):156-164 ▪

22. 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(11):975-980 ▪

23. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999; 162(2): 439-444 ▪

24. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):460-465 ▪

25. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995;154(6):2115-2117 ▪

26. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999; 161(2): 524-528 ▪

27. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291(22): 2713-2719 ▪

28. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number ▪

29. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;153(5):1580-1586 ▪

30. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Result from the second analysis of the early prostate cancer programme at median follow-up of 5.4 years. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1865-1870 ▪

31. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74(5):637-641 ▪

32. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985; 57(6): 724-728 ▪

33. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79(2): 235-246 ▪

34. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999; 161(2): 505-508 ▪

35. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997;158(4):1623-1624 ▪

36. Jereczek-Fossa BA and Orecchia R. Evidence Based Radiation Oncology: Definitive, Adjuvant and salvage radiotherapy for non metastatic prostate cancer. *Radioter and Oncol* 2007;84:197-215 ▪