

# CÁNCER DE PRÓSTATA

## *Autor*

Dr. Joaquín González González

Dr. Adolfo García García

Dra. Beatriz Cuendias Abreu

## *Colaboradores*

Dra. Bárbara Mulen Nápoles, Dr. Jorge L. Soriano

García, Dra. Mayté Lima Pérez, Lic. Marta González

Dueñas, Lic. Magdalena Lorenzo Rodríguez,

Lic. Luis Alberto Fuente Crespo, Téc. Ana Artilles

Morales, Lic. Elizabeth Ugando García, Lic. Ramón

Ernesto Ramírez Román

## *Participan*

Oncología, Urología, Anatomía Patológica,

Imagenología, Laboratorio Clínico, Psicología

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es un tumor que se presenta en hombres mayores, siendo mas frecuente a partir de los 50 años de edad, y su pico máximo es a los 90 años, considerándose la dependencia androgénica para su desarrollo. Posee la característica de que frecuentemente responde a tratamiento aún cuando esté generalizado, y que puede ser curado cuando aún está localizado. Entre los 40 y 50 años pueden aparecer pacientes con cáncer prostático hereditario los cuales demandan de un tratamiento curativo.

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en los EUA Su incidencia varia en las diferentes regiones geográficas: 138 por 100 000 en los EUA, con una tasa ajustada mundialmente en Centroamérica de 312.5 por 100 000 y, a su vez, es la principal causa de incidencia de cáncer en los hombres (26.9 por 100 000). Aquí el riesgo de enfermar por esta causa varía desde 31.4 por 10<sup>5</sup> en Nicaragua hasta 14.1 por 10<sup>5</sup> en El Salvador. La tasa ajustada mundialmente para el Caribe es de 453.6 por 100 000 y la de incidencia de 38.6 por 100 000; en esta región, donde esta enfermedad representa 20.5 % de todos los casos nuevos de cáncer en el hombre, existen grandes variaciones que van desde 87.4 por 100 000 en Barbados hasta 28.6 por 100 000 en República Dominicana.

En Cuba representa el cuarto lugar entre los tumores malignos en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer para el hombre; aún cuando existe sub registro se aprecia una tendencia creciente en incidencia y mortalidad, de manera que esta afección constituye un problema de salud en nuestro país por su alta incidencia aparejada a la mayor expectativa de vida de nuestra sociedad. En igual sentido, no existe uniformidad en su tratamiento entre los diferentes servicios del país.

La tasa de crecimiento tumoral varia desde más lenta a moderadamente rápida. Algunos pacientes tienen una supervivencia prolongada incluso después de que el cáncer ha hecho metástasis a sitios distantes. Puesto que la edad media del diagnóstico es alrededor de los 70 años, muchos enfermos, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras causas sin haber padecido incapacidad significativa proveniente de su cáncer.

A pesar de su alta incidencia aún existen controversias en cuanto al significado de los exámenes de detección, estadiamiento por etapas y tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad. Existe evidencia de un incremento en el diagnóstico de tumores no letales lo que dificulta cualquier análisis de supervivencia después del tratamiento y la comprensión de las distintas estrategias terapéuticas.

Resulta polémico evaluar a hombres asintomático para pesquisar cáncer de próstata con examen digito rectal, ultrasonido transrectal (USTR) y antígeno prostático específico (PSA), si bien su combinación aumenta la sensibilidad y el resultado del diagnóstico. Por otro lado, este accionar también está asociado con tasas altas de resultados positivos falsos y pueden identificar algunos tumores que no amenazarán la salud del individuo.

El enfoque al tratamiento está influido por la edad y los problemas médicos coexistentes. Los efectos secundarios de las diversas formas de tratamiento se deberán tomar en cuenta al seleccionar el control apropiado.

La supervivencia está relacionada con la extensión del tumor. Si se limita a la glándula prostática se puede anticipar una supervivencia promedio de más de 5 años. Los pacientes con cáncer prostático localmente avanzado no son curables y su tiempo de vida estaría por debajo de los 5 años, aunque se pueden observar casos clínicos indoloros que duran muchos años. Otros factores que afectan el pronóstico incluyen el grado histológico del tumor, la edad, enfermedades asociadas y el nivel del antígeno al momento del diagnóstico. Los pobremente diferenciados tienen un pronóstico más precario.

La citometría de flujo ha mostrado que la ploidia nuclear del ADN es un indicador independiente del pronóstico para el progreso y la supervivencia; en este sentido, los tumores diploides tienen un resultado más favorable que los tetraploides o aneuploides.

## **OBJETIVOS**

### **Principal**

- Incrementar las tasas de supervivencia y control del cáncer prostático en nuestra institución.

### **Secundarios**

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud y según

las características clínicas y el estadio de la enfermedad de cada enfermo, para mejorar su calidad de vida en cada etapa de la enfermedad

- Controlar de forma racional los medicamentos y recursos disponibles para su tratamiento, disminuyendo así los costos al hospital y del país
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, y en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

## **DESARROLLO**

### **Procedimientos y herramientas de trabajo**

#### ***Universo***

- Todo paciente que se le diagnostique cáncer prostático en nuestro centro, ya sea en consulta externa o servicios de hospitalización.

#### ***Procedencia de los pacientes***

- Pacientes con CP que acudan a la consulta externa del HHA y luego sean remitidos a la Consulta Central de CP para la atención de su enfermedad.

#### ***Criterios de admisibilidad***

- Todo paciente con diagnóstico de CP que se atienda en el HHA.

#### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes que no acepten los procedimientos terapéuticos que se le ofrezcan o
- Con afecciones concomitantes que pudieran poner en peligro su vida

#### ***Criterios de remisión de casos a los servicios especializados***

- Todo hombre > 50 años con síntomas persistentes del tracto urinario bajo.

#### ***Pesquizaje***

Es muy controversial. El diagnóstico temprano de cáncer de próstata en hombres asintomáticos, examen de PSA, examen de recto, ecografía transrectal, o una de ellas, a veces puede conllevar problemas en un paciente sano y, por lo demás, no logra prolongar la supervivencia, no obstante, los resultados del programa nacional de pesquizaje en Norteamérica han demostrado una disminución de la mortalidad por esta enfermedad. Debe ofrecérsele a toda la población masculina mayor de 50 años, *y en particular en aquellos con síntomas urinarios bajos, con menos de 65 años, aún con examen de recto negativo de CP*

#### **Criterios diagnósticos**

- **Anamnesis**

#### ⊞ *Antecedentes patológicos familiares*

- Historia de de cáncer prostático en familiares de primer grado (padre, hermanos)

#### ⊞ *Antecedentes patológicos personales*

Los factores de riesgo más importantes son:

- Edad por encima de 50 años
- Raza negra

#### ⊞ *Sintomatología actual*

- En estadios tempranos
  - ✧ Habitualmente es asintomático, o pueden aparecer síntomas urinarios bajos. En pacientes con gran componente de hiperplasia prostática benigna con signos obstructivos vesicales a menudo los síntomas no tienen relación con el carcinoma de próstata.
- En estadios más avanzados
  - ✧ Signos obstructivos urinarios bajos, hematuria, disuria, infecciones del tracto urinario.
- En estadios avanzados, con enfermedad metastásica ósea
  - + Dolor óseo, fundamentalmente en región lumbo sacra
  - + Astenia
  - + Anorexia
  - + Anemia
  - + Algunas veces parálisis de miembro inferior por compresión de medula espinal o fracturas patológicas

### • **Examen físico**

#### ⊞ **Examen físico**

- *Examen digito rectal evaluativo*
  - ✧ Consistencia de la glándula prostática
  - ✧ Volumen
  - ✧ Simetría
  - ✧ Regularidad de los márgenes de la cara posterior de la la prostata
  - ✧ Presencia de nódulos palpables

### • **Exámenes complementarios**

#### ⊞ *Antígeno prostático específico (PSA)*

No es patognomónico de cáncer prostático, pero se correlaciona con el riesgo de que esté presente esta entidad y donde, ya sea de extensión extra-capsular, invasión de la vesícula seminal y de la presencia de enfermedad metastásica ganglionar o a distancia; por ejemplo:

- Una elevación desproporcionada sugiere riesgo de extensión extra capsular y la presencia de enfermedad metastásica ganglionar o a distancia
- Si PSA total es 0 a 2 y hasta 4 ng/mL Probabilidad de CP 1 %
- Si valores por encima de 10 ng/mL Probabilidad de CP > 50 %
- La sensibilidad varía entre 65 % y 80 %
- La especificidad es del 60 % a 70 %.

*Tumores muy indiferenciados pueden diagnosticarse con PSA dentro de valores normales*

#### ⊕ **Ultrasonido trans rectal (USGTR)**

- Permite evaluar el estadio: integridad capsular, grasa peri prostática, interfase con el recto, invasión a vesículas seminales, y la presencia de nódulos no palpables al tacto rectal, y sirve como guía de la biopsia prostática.

#### ⊕ **Ultrasonido/Tomografía computarizada (TC)**

- Para determinar la presencia de metástasis ganglionar o hepática.

#### ⊕ **Rx de tórax**

- Permite determinar la presencia de metástasis en los pulmones.

#### ⊕ **Biopsia prostática (BP)**

- Debe ser realizada con aguja gruesa (o con trocar *tru-cut*) guiada por ecografía, por vía transrectal, tomando la muestra del lóbulo prostático afectado
- En los casos en que no existan evidencias palpables de tumor prostático, tomar una muestra en 6 cuadrantes espacialmente separados, de toda la glándula. Esta técnica tiene más eficacia que la biopsia tomada solo de la zona sospechosa a la palpación o detectada en la ecografía.
- Se informará utilizando la clasificación de *Gleason* y la *OMS*, que brinda información importante para fines pronósticos y selección del tratamiento primario, y contribuye al estadiamiento

*El proceder para realizar la BP se describe en la Guía Práctica del Servicio*

#### ⊕ **Gamma grafía ósea** para descartar metástasis óseas.

#### ⊕ **Exámenes de laboratorio clínico**

- Hemograma
- Creatinina
- Fosfatasa alcalina
- Estudios de la función hepática
- **Situaciones específicas en el diagnóstico**
  - ⊕ ***Próstata con nódulo palpable, consistencia aumentada o no***
    - Biopsia prostática, con independencia del valor del PSA.
  - ⊕ ***PSA entre 4 y 10 ng/mL y examen digito rectal normal***
    - Realizar PSA libre
    - Correlacionar con el PSA total
      - ✧ Mayor de 27 ng/mL: observar y repetir los estudios en 3 meses
      - ✧ Menor de 27 ng/mL: USGTR y biopsia del nódulo si existe, o por cuadrantes.
  - ⊕ ***PSA > 10 ng/mL y examen digito rectal normal***
    - USGTR
    - Biopsia del nódulo, si existe, o por cuadrantes

#### **El diagnóstico de extensión se basa fundamentalmente en**

- ***Para evaluar la T***
  - ⊕ Examen digito-rectal
  - ⊕ PSA
  - ⊕ Ecografía transrectal
- ***Para evaluar la N***
  - ⊕ TC de pelvis para evaluar el compromiso de ganglios linfáticos regionales y sirve de ayuda a los sistemas de planificación del tratamiento radiante.
- ***Para evaluar la M***
  - ⊕ Rx de Tórax, para detectar metástasis pulmonares
  - ⊕ Biopsia laparoscópica, solo bajo estudio clínico
  - ⊕ Ecografía abdominal, para detectar metástasis hepáticas
  - ⊕ TAC de abdomen: opcional
  - ⊕ Gammagrafía ósea, si se sospechan metástasis óseas clínicamente o el PSA está por encima de 10 ng/mL o el *score* Gleason  $\geq 8$ .

*En el Anexo # 1 se describen los requerimientos de los reportes de biopsias e informes de TC para el estadiamiento de los pacientes con CP*

#### **Clasificación (según la UICC 2002. TNM)**

- **Categoría T**                      **Tumor primario**

|           |   |  |
|-----------|---|--|
| <b>TX</b> | •Tumor primario que no puede ser evaluado   |  |
| <b>T0</b> | •No hay evidencia de tumor primario   |  |
| <b>T1</b> | •Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni imagen visible  |  |
|           | T 1a  | Descubrimiento histológico incidental del tumor en 5 % o menos del tejido resecado |
|           | T 1b  | Tumor incidental en más del 5 % del tejido resecado                                |
|           | T 1c  | Tumor identificado por biopsia a causa de PSA elevado                              |
| <b>T2</b> | •Tumor confinado dentro de la próstata *  |  |
|           | T 2a  | El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos                                      |
|           | T 2b  | El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo pero no los dos                       |
|           | T 2c  | El tumor interesa ambos lóbulos  |
| <b>T3</b> | •El tumor se extiende a través de la cápsula prostática   |  |
|           | T 3a  | Extensión extra capsular (unilateral o bilateral)                                  |
|           | T 3b  | El tumor invade las vesículas seminales  |
| <b>T4</b> | •Tumor está fijo o invade estructuras adyacentes (cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores, pared de la pelvis) |  |

(\*) *Invasión al ápice prostático o la cápsula prostática (pero no más allá) no está clasificada como T3, pero si como T2*

• **Categoría N      Ganglios linfáticos regionales**

|           |   |  |
|-----------|---|--|
| <b>NX</b> | •Los ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados |  |
| <b>N0</b> | •No existe metástasis ganglionar linfática regional     |  |
| <b>N1</b> | •Hay metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es) |  |
|           | M 1a  | •Ganglio(s) linfático(s) no regional(es): aórticos (paraaórticos lumbares), iliacos comunes, inguinales profundos, inguinales superficiales (femorales), supraclaviculares, cervicales, escalenos, retroperitoneales |
|           | M 1b  | •Hueso(s)  |
|           | M 1c  | •Otro(s) sitio(s), con o sin enfermedad ósea   |

• **Categoría M      Metástasis a distancia\***

|           |  |
|-----------|--|
| <b>MX</b> | •No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia |
|-----------|--|

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| <b>M0</b> | •No hay metástasis a distancia |
| <b>M1</b> | •Metástasis a distancia        |

(\*) Cuando más de un lugar de metástasis está presente se usa la categoría más adelantada (pM1c)

- **Categoría G Grado histopatológico**

|              |  |
|--------------|--|
| <b>GX</b>    | •El grado no puede evaluarse.  |
| <b>G1</b>    | •Bien diferenciado ( <i>Gleason</i> 2 a 4 = anaplasia leve)                            |
| <b>G2</b>    | •Moderadamente diferenciado ( <i>Gleason</i> 5 a 6 = anaplasia moderada)               |
| <b>G 3-4</b> | •Pobremente diferenciado o indiferenciado ( <i>Gleason</i> 7 a 10 = anaplasia marcada) |

## Estadamiento

Todos los exámenes anteriores son imprescindibles para realizar un adecuado estadamiento utilizando el sistema TNM:

| Agrupamiento por estadios* |             |             |             |             |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Estadio                    | Categoría T | Categoría N | Categoría M | Categoría G |
| <b>0</b>                   | Tis         | N0          | M0          |             |
| <b>I</b>                   | T1a         | N0          | M0          | G1          |
| <b>II</b>                  | T1a         | N0          | M0          | G2-4        |
|                            | T1b         | N0          | M0          | Cualquier G |
|                            | T1c         | N0          | M0          | Cualquier G |
|                            | T1          | N0          | M0          | Cualquier G |
|                            | T2          | N0          | M0          | Cualquier G |
| <b>III</b>                 | T3          | N0          | M0          | Cualquier G |
| <b>IV</b>                  | T4          | N0          | M0          | Cualquier G |
|                            | Cualquier T | N1          | M0          | Cualquier G |
|                            | Cualquier T | Cualquier N | M1          | Cualquier G |

(\*) AJCC. Cancer staging Handbook. Sixth edition, 2002.

## Tratamiento

### Principios generales



- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la **confirmación histológica**, o al menos citológica, de CP, y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
- El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente, según etapa o estadio de la enfermedad, síntomas del paciente, y siempre bajo consentimiento informado
- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las 4 (cuatro) semanas.
- La calidad del tratamiento se incrementa, al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (cifra óptima: no menos de 50 casos nuevos/año)
- Cada enfermo es un caso específico

### *Tratamiento por etapas*

| Condiciones   | Expectativa vida | Opción   | TRATAMIENTO PROPUESTO   |
|---|------------------|----------|---|
| <b>T1-2a<br/>NO M0</b><br>Gleason 2-6,<br>o PSA <10*            | < 10 años        | <b>A</b> | • Observación   |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** (externa conformacional o braquiterapia)  |
|   | ≥ 10 años        | <b>A</b> | • Observación   |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** (externa conformacional o braquiterapia)  |
|   |                  | <b>C</b> | • Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica  |
| <b>T2b-T2c NO M0</b><br>Gleason 7, o<br>PSA 10-20*              | < 10 años        | <b>A</b> | • Observación   |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** (externa conformacional o braquiterapia)  |
|   |                  | <b>C</b> | • Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica  |
|   | ≥ 10 años        | <b>A</b> | • Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica  |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** (externa conformacional o braquiterapia)  |
| <b>T3a NO M0 o</b><br>Gleason score 8 a 10, o<br>PSA > 20 ng/ml |                  | <b>A</b> | • Hormonoterapia*** neo-adyuvante (bloqueo total androgénico) por 6 meses +<br>• RDT** externa conformacional y continuar con ablación androgénica por 2 a 3 años |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** externa conformacional con ablación androgénica concurrente de corta duración   |
|   |                  | <b>C</b> | • Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica (en pacientes muy seleccionados con bajo volumen tumoral, sin fijación)  |
| <b>T3b-T4 NO M0</b>   |                  | <b>A</b> | • HTP*** + ablación androgénica por 2 a 3 años  |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** externa conformacional<br>• Ablación androgénica  |
| <b>Cualquier T, N1</b>  |                  | <b>A</b> | • HTP*** + ablación androgénica por 2 a 3 años  |
|   |                  | <b>B</b> | • RDT** externa conformacional<br>• Ablación androgénica  |
| <b>Cualquier T,</b>   |                  |          | • Hormonoterapia(HTP) + ablación androgénica o las  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| cualquier N,<br>con M1   | variables:   |  |
|  | A  | Enfermedad "minimetastásica" (generalmente bioquímica) en pacientes que deciden mantener la potencia sexual<br>• Antiandrógeno → + análogo LH-RH |
|  | B  | Enfermedad indolente y/o pacientes muy ancianos<br>• Análogo LH-RH → + antiandrógeno   |
|  | C  | Enfermedad de rápido crecimiento y/o sintomática<br>• Bloqueo androgénico total  |
| Cáncer prostático<br>hormono-resistente  | A  | • Observación (en pacientes asintomáticos con solo progresión bioquímica)  |
|  | B  | • Hormonoterapia de 2da línea**** en pacientes respondedores a la terapia hormonal de primera línea. (Ver comentarios más abajo).                |
|  | C  | • Quimioterapia***** en pacientes no respondedores a la primera y segunda línea de terapia hormonal (fundamentalmente si son sintomáticos)       |
|  | D  | • Estudios clínicos  |
|  | E  | • Tratamiento de soporte   |
|  | Si metástasis óseas y el paciente está <i>asintomático</i>   |  |
|  | • Instaurar tratamiento con bifosfonatos y observación estrecha de las metástasis, especialmente en aquellos huesos de carga |  |
|  | Si metástasis óseas y el paciente está <i>sintomático</i>  |  |
|  | Lesión focal   | • Comenzar tratamiento con radioterapia externa más bifosfonatos<br>• Si no respuesta, continuar con quimioterapia                               |
|  | Lesiones difusas   | • Comenzar quimioterapia más bifosfonatos<br>• Si no respuesta, continuar con radio isótopos   |
| <b>Importante</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los bifosfonatos (si no hay contraindicación) se mantendrán durante todo el tiempo de tratamiento, incluso aún cuando fallan los tratamientos.</li> <li>• El tratamiento de soporte, que incluyen analgésicos opiáceos o no, y antiinflamatorios, podrá mantenerse durante el tiempo de tratamiento por etapas y se reforzará en esta última etapa en la cual fallan todos los tratamientos.</li> </ul> |  |  |

(\*) ng/ml

(\*\*) RDT = Radioterapia

(\*\*\*) HTP = Hormonoterapia

### Tratamiento quirúrgico

- **Prostatectomía radical**

⊕ **Criterios de indicación**

- Pacientes con adeno carcinoma prostático en estadio T1 y T2 NO MO con expectativa de vida de 10 años o más.

La indicación está condicionada a las consideraciones relacionadas con:

- Expectativa de vida
- Condiciones generales
- Edad del paciente
- Aspectos clínicos
- Aspectos anátomo-patológicas de la neoplasia

*Tasa de mortalidad peri-operatoria*      1,0 %

*Tasa de mortalidad operatoria*      < 0,2 %

#### ⊞ ***Técnicas quirúrgicas***

Se dispone de tres modalidades de acceso quirúrgico:

- Retropúbica (a cielo abierto o laparoscópica, que es la más frecuentemente usada)
- Perineal
- Transcoccígea

#### ***Técnica de la cirugía radical retropúbica***

La prostatectomía radical con preservación del paquete vásculonervioso desarrollada por *Walsh* es el mejor método para tratar el cáncer prostático localizado

##### ➤ ***1er paso***

- ✧ Linfadenectomía pélvica comenzando por el ganglio obturatriz, cuyos límites de disección son los márgenes mediales de la arteria ilíaca externa lateralmente, de la pared vesical medialmente, de la bifurcación de la arteria ilíaca común cranealmente y de la fosa obturatriz inferiormente.
- ✧ Biopsia por congelación: si ganglios positivos no debe continuarse (aunque muchos plantean seguir adelante)

##### ➤ ***2do paso***

- ✧ Exéresis en bloque de la próstata y vesículas seminales respetando el esfínter uretral externo y los paquetes vículo nerviosos que se encuentran en las banderetas pósterolaterales de la próstata. Anastomosis vésico-uretral.

##### ➤ ***3er paso***

- ✧ Remodelación del cuello vesical
- ✧ Eversión de la mucosa

➤ **4to paso**

- ✧ Anastomosis termino terminal del cuello vesical y la uretra con sutura de ácido poliglicoico

*La sonda uretro vesical se mantiene por espacio de 14 días*

**Complicaciones**

Varían entre 7 % y 20 %. Las más frecuentes son:

➤ Intra-operatorias

- ✧ Hemorragia 10 %
- ✧ Perforaciones de la pared rectal 0,1-0,2 %
- ✧ Lesiones ureterales 0,1-1 %

➤ Postoperatorias precoces

- ✧ Tromboembolismos 0,5-3 %
- ✧ Cardiovasculares 0,4-1,5 %
- ✧ Infecciones de la herida 1 %
- ✧ Linforrea y linfocele o no 0,5-2 %

➤ Postoperatorias tardías

- ✧ Estenosis anastomosis vesico-uretral 0,5-10 %
- ✧ Incontinencia urinaria 2,5-47 %
- ✧ Impotencia sexual 10-75 %

**Técnica vía perineal y trans coccígea**

➤ **Ventajas y desventajas**

- ✧ Tienen la desventaja que no permiten realizar linfadenectomia

➤ **Complicaciones más frecuentes**

- ✧ Estenosis de la anastomosis vésico uretral
- ✧ Incontinencia e impotencia (*pueden mejorar al año de operado*)
- ✧ Otras (*La tasa de mortalidad peri operatoria es 1 %*)
  - + Sangramiento intra operatorio
  - + Perforación del recto
  - + Cardiovasculares
  - + Tromboembolismo
  - + Linfoceles

**Evolución de la prostatectomía**

- Si recidiva local: radioterapia
- PSA elevado con ausencia de recidiva local
  - ✧ Hormonoterapia, **con** ablación androgénica **o** bloqueo androgénico total

### ***Tratamiento utilizando la técnica de radioterapia***

La *radioterapia convencional* (teleterapia con planificación bi-dimensional y dosis total <70 Gy), ha demostrado ser insuficiente para controlar adecuadamente el CP, con una tasa muy alta de fallo bioquímico a 5 años en casi el 50 % de los pacientes.

La incorporación tecnológica de sistemas computarizados basados en la TC, con reconstrucción tridimensional del volumen tumoral y de los órganos críticos, han hecho posible la administración de dosis más elevadas conformando la silueta tumoral y reduciendo significativamente la radiación del tejido circundante, y por ende, una reducción sustancial de la toxicidad colateral.

La *radioterapia conformacional 3-D* es considerada hoy día, el estándar de tratamiento para el CP localizado y localmente avanzado. Se ha evidenciado un incremento significativo del control de la enfermedad con:

- 30 % de aumento del control bioquímico del PSA a 5 años
- Disminución de la positividad de las biopsias post-radioterapia
- Incremento en la supervivencia libre de recaída del PSA

El empleo de la *braquiterapia* mediante implante para el tratamiento radical del carcinoma prostático localizado, se realiza insertando los isótopos Iodo<sup>125</sup> o Paladio<sup>103</sup> por vía perineal, guiado por ecografía transrectal y luego de la planificación mediante un programa o *software* específico.

La toxicidad rectal y genitourinaria grado 2 o más, con la radioterapia convencional se observa en más de 60 % de los pacientes, mientras que con la radioterapia 3-D, la toxicidad rectal varía entre 6 % y 17 % y la urinaria, entre 6 % y 17 %.

### ***Deprivación androgénica***

Está indicado en el:

- Paciente metastático, representando el tratamiento de elección
- Paciente con enfermedad muy limitada no candidato a tratamiento local con intención curativa

La reducción de los niveles circulantes de testosterona se puede obtener mediante diferentes manipulaciones hormonales:

- ***Orquiectomía bilateral***
  - ⊕ Reduce permanentemente los niveles circulantes de testosterona a menos de 50 ng/dL. Es el método más rápido y económico para obtener este objetivo.
- ***Castración médica***
  - ⊕ Reduce a niveles mínimos la testosterona mediante diferentes mecanismos de acción. Los estrógenos (DES), los análogos de LH-RH

(por ejemplo, goserelina) y los antagonistas de LH-RH son igualmente eficaces en obtener ese objetivo y han demostrado equivalencia en términos de supervivencia global. Los efectos colaterales de tipo cardiovascular y tromboembólico han limitado su empleo.

- ⊕ Este tipo de castración es reversible
- ⊕ Evita el trauma quirúrgico y psicológico y una mayor aceptación del paciente

Las desventajas son:

- ⊕ Su alto costo
- ⊕ Mayor incidencia de efectos colaterales
- ⊕ Empeoramiento transitorio de la enfermedad en la fase inicial del tratamiento, por un incremento temporal de los niveles de testosterona.

Los *antiandrógenos no esteroideos* (por ejemplo, flutamida, bicalutamida) en monoterapia son inferiores respecto a la castración, excepto la bicalutamida a 150 mg/día que produce resultados comparables a la combinación de análogos de LH-RH con antiandrógenos en términos de supervivencia global y libre de enfermedad con enfermedad localmente avanzada, con una mejor tolerancia.

La monoterapia con antiandrógenos solo será empleada en sub-grupos de pacientes con:

- ⊕ Enfermedad limitada o poco agresiva
- ⊕ En pacientes candidatos a tratamiento locoregional definitivo por la edad o la presencia de enfermedades concomitantes
- ⊕ En pacientes que desean evitar efectos de la deprivación androgénica

Con el bloqueo androgénico total (BAT) se ha determinado un mejoramiento de la supervivencia global a 5 años entre 2 % y 3 %, siendo significativo en pacientes sometidos a BAT con antiandrógenos no esteroideos. El tratamiento hormonal administrado de forma intermitente permite disminuir los efectos colaterales ligados a la deprivación androgénica, así como produce un retardo en la emergencia de clones celulares hormona-resistentes. Se ha demostrado además, una recuperación de la libido y un mejoramiento del bienestar subjetivo en el período de suspensión del tratamiento (Ver **Tabla 1**)

**Tabla 1:** Esquemas de hormonoterapia y quimioterapia utilizados en CP.

| Esquema de hormonoterapia | Dosis   | Vía Administración | Modo administración |
|---------------------------|---------|--------------------|---------------------|
| • <b>Goserelina</b>       | 10,8 mg | SC                 | Cada 3 meses        |

|                                     |   |                    |                            |
|-------------------------------------|---|--------------------|----------------------------|
| • <b>Flutamida</b>                  | 250 mg  | PO (3 v/día)       | Diario                     |
| • <b>Bicalutamida</b>               | 50 mg   | PO (*)             | Diario                     |
|                                     | 150 mg <i>si no está orquiectomizado</i>                  | PO (**)            | Diario                     |
| • <b>Dietiestibestrol (DEEB)</b>    | 1 a 3 mg <i>hasta 5 mg/día por 2 sem pre orquiectomía</i> | PO (1-3 v/día)     | Diario                     |
| • <b>Mitoxantrona</b>               | 12 mg/m <sup>2</sup>                                      | EV                 | D 1<br>(ciclos c/3 sem)    |
| • <b>Prednisona</b>                 | 5 mg  | PO (1 v/día)       | Diario                     |
| • <b>Estramustine</b>               | 600 mg/m <sup>2</sup>                                     | PO (2-3 v/día)     | D 1-42<br>(ciclos c/8 sem) |
| • <b>Vinblastina</b>                | 4 mg/m <sup>2</sup>                                       | EV                 | Semanal x 6 sem            |
| • <b>Cisplatino, o</b>              | 20 mg/m <sup>2</sup> /día                                 | EV (1 h Infus.)    | D 1-5                      |
| • <b>Carboplatino</b>               | 350 mg/ m <sup>2</sup> /d                                 | EV (1 h Infus.)    | D 1                        |
| • <b>Etopósido</b>                  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d                                  | EV (1 h Infus.)    | D 1-5                      |
| • <b>ZOL (Ácido Zoledrónico)***</b> | 4 mg  | EV (15 min Infus.) | D 1                        |

(\*) Bloqueo androgénico total (BAT)    (\*\*) Monoterapia    (\*\*\*) Ciclos cada 4 sem

## Cáncer prostático hormonorrefractario

### Definición

Grupo de pacientes muy heterogéneo, ya sea desde el punto de vista clínico como biológico, generalmente en enfermedad localmente avanzada o metastásica, en progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con castración o bloqueo androgénico total. Con pronóstico desfavorable dada una mediana de supervivencia de 12 meses.

### Los factores pronósticos más importantes son:

- Estado general
- Valor basal de hemoglobina
- Niveles circulantes de LDH
- Fosfatasa alcalina
- PSA

### Tratamiento de soporte

La mayor parte de estos pacientes son sintomáticos a causa de la presencia de metástasis óseas, por lo cual se beneficiarían de tratamiento de soporte. Hoy día, no existen opciones terapéuticas oncoespecíficas que puedan considerarse como estándares de oro por considerarse ineficaces. Ningún tratamiento sistémico ha demostrado prolongar la supervivencia global del paciente hormono-refractario. Los objetivos del tratamiento en este tipo de pacientes son:

- Paliación de síntomas
- Prevención de las complicaciones
- Mejoramiento de la calidad de vida

### **Valoración de la respuesta terapéutica**

- Considerar el incremento o disminución de la enfermedad medible (según los criterios RECIST)
- En ausencia de enfermedad medible, utilizar marcadores subrogados de actividad (pero no de eficacia) como:
  - ⊕ Reducción de los niveles de PSA  $\geq 50$  %, confirmado luego de 4 semanas en relación a los valores basales.

*Con la reducción del PSA, puede considerarse que el tratamiento es activo, pero no está demostrado que influya en la supervivencia*
- Los parámetros clínicos, como la variación del dolor óseo y el estado general del paciente, pueden ayudar a definir el llamado beneficio clínico.

### **Terapia hormonal de segunda línea**

El CP andrógeno-independiente no es necesariamente hormono-independiente. Algunos pacientes que progresan con ablación androgénica pueden tener ciertos beneficios a una segunda línea de tratamiento hormonal, con respuesta del PSA (14 a 75 %), aunque excepcionalmente se obtiene una respuesta objetiva:

- La introducción de un antiandrógeno en un paciente que estaba recibiendo análogos de LH-RH o la suspensión de un antiandrógeno en un paciente con BAT (*withdrawal response*), pueden inducir reducciones de los valores séricos del PSA del 15 % al 35 %.
- Otras posibles manipulaciones hormonales son:
  - ⊕ Corticosteroides
  - ⊕ Estrógenos
  - ⊕ Progestágenos o inhibidores de la síntesis de esteroides suprarrenales como la aminoglutetimida o ketoconazol

Tales procedimientos inducen una respuesta asociada a un relativo beneficio clínico en el 25 % de los pacientes, pero las remisiones de la enfermedad son poco duraderas (2 a 4 meses).

#### ***Hormonoterapia de segunda línea***

- Corticoesteroides
- Estrógenos, o Inhibidores síntesis esteroides suprarrenales
- Aminoglutetimida, o Ketoconazol

### **Quimioterapia**



La mayor parte de los fármacos usados en monoquimioterapia no alcanzan respuestas superiores a 20 %. Existen diversos factores pronósticos que pueden condicionar esta respuesta y por ende, la supervivencia. Estos son:

- Edad
- Duración de la enfermedad
- Respuesta previa al tratamiento hormona
- Presencia o no de dolor óseo
- Estado general
- Presencia de localizaciones viscerales
- Niveles circulantes de LDH
- Transaminasas y fosfatasa alcalina
- Estado nutricional
- Presencia de infiltración masiva de la médula ósea

La *quimioterapia de combinación* no ha resultado más activa que la monoquimioterapia en prolongar la supervivencia: (Ver **Tabla 1**)

| <b>Quimioterapia de combinación en el CP hormono refractario</b> |   |
|--|---|
| <b>Según criterio oncológico</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantrona <b>más</b> Prednisona</li> <li>• Estramustine <b>más</b> Vinblastina</li> <li>• Mitroxantona <b>más</b> ensayo clínico</li> </ul> |
| <b>Según etiología neuroendocrina</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatino <b>o</b> cisplatino, <b>más</b></li> <li>• Etopósido</li> <li>• Bifosfonatos (ácido zoledrónico)</li> </ul>                       |

#### ⊞ **Bifosfonatos**

Diversos estudios bioquímicos e histo-morfométricos han evidenciado claramente que las metástasis óseas del CP son *mixtas*, coexistiendo en el contexto de una abundante actividad osteoblástica, un componente osteolítico relevante.

Además, las modificaciones del micro-ambiente óseo inducidos por el CP aumentan la fragilidad del tejido afectado y por tanto las lesiones óseas que se derivan de ello (complicaciones esqueléticas: fractura, compresión medular, entre otros).

En pacientes con CP hormono-refractario se añaden dos mecanismos:

- **Hiperparatiroidismo secundario** en respuesta a la fijación anormal de calcio al hueso inducido por el incremento de la estimulación osteoblástica.
- **Osteoporosis** inducida por tratamientos (deprivación androgénica).

El empleo de bifosfonatos (por ejemplo, ácido zoledrónico) ha demostrado una reducción significativa de la aparición de complicaciones esqueléticas, del número de éstas y del tiempo de inicio en pacientes con metástasis secundarias a CP. También ha sido muy efectivo en mantener la densidad ósea en valores normales aún cuando se administra al unísono de tratamientos de privación androgénica.

La dosis recomendada es de 4 mg, en infusión EV, a pasar en 15 min.

| <b>Resumen del tratamiento del CP hormono refractario</b> |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <b>Asintomático con solo progresión bioquímica</b>        | •Suspender hormonoterapia y reponerla a los 3 meses dando tiempo a la apoptosis y mitosis celular |  |  |
|   | •Hormonoterapia 2da. línea  | •Corticoesteroides<br>•Estrógenos, <i>o</i> inhibidores síntesis esteroides suprarrenales<br>•Aminoglutetimida, <i>o</i> Ketoconazol     |  |
|   | •Quimioterapia  | Si criterio oncológico   | •Mitoxantrona <b>más</b> Prednisona<br>•Estramustine <b>más</b> Vinblastina<br>•Mitroxantona <b>más</b> ensayo clínico |
|   |   | Si etiología neuroendocrina  | •Carboplatino <i>o</i> cisplatino, <b>más</b><br>•Etopósido<br>•Bifosfonatos (ácido zoledrónico)                       |
| <b>Metástasis óseas sintomáticas</b>                      | Lesión focal  | •Radioterapia externa <b>más</b> bifosfonatos, 4 mg, en infusión EV, a pasar en 15 min<br>•Si no hay respuesta: seguir con quimioterapia |  |
|   | Lesiones difusas  | •Quimioterapia <b>más</b> bifosfonatos<br>•Si no hay respuestas: seguir con radioisótopos.   |  |

## Seguimiento

- Todos tendrán seguimiento en una consulta especializada de cáncer prostático, y en casos excepcionales en la consulta de Urología general cada 3 meses:
  - ⊕ Casos tratados con cirugía o radioterapia
  - ⊕ Si reciben bloqueo androgénico total, u orquiectomía
- En los pacientes con recaídas, tumores hormono refractarios, muy sintomáticos y en los que su estado general lo requiera, serán controlados y atendidos cada vez que sea necesario.

## Investigaciones

- **Examen clínico:** cada 3 meses en los primeros dos años y luego, cada 6 meses. Se deberá hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis o de secuelas del tratamiento. En cada visita deberá realizarse **examen digito-rectal**.

- **Examen hemoquímico:** Solo si hay sospechas clínicas. No está indicado su uso de rutina.
- **Ecografía transrectal:** En los pacientes sometidos a prostatectomía radical permite la visualización de eventuales recidivas.
- **PSA** (la periodicidad deberá ser entre 3-6 meses, según decisión médica)
  - ⊕ Pos prostatectomía radical curativa      PSA < 0,2 ng/mL (a 2 meses)
  - ⊕ Para radioterapia externa curativa      PSA < 1.0 ng/mL (e/6-12 meses)
  - ⊕ Bajo tratamiento hormonal      PSA < 4 ng/mL

*La rapidez de esta respuesta y la duración de ésta es un índice de pronóstico más favorable.*
- **Biopsia prostática**
  - ⊕ En aquellos casos que presentan lesiones de bajo riesgo de recaída y con una expectativa mayor de un año en los cuales se tomó una decisión de observación, se deberá repetir **biopsia anualmente**.
- **Otros** (solo si hay sospechas clínicas de metástasis)
  - ⊕ Gammagrafía ósea
  - ⊕ Ecografía abdominal
  - ⊕ TC de abdomen superior o de pelvis
  - ⊕ RMN de pelvis
  - ⊕ Rx de tórax

## EVALUACIÓN Y CONTROL

| Indicadores estructura y procesos   | Bueno% | Regular | Malo |
|---|--------|---------|------|
| % pacientes diagnosticados en el centro que son vistas en <b>Consulta Central CP</b>  | > 95   | 90-95   | <90  |
| % pacientes con criterios de <b>CP</b> vistos en Consulta Central de CP antes de 28 días desde la primera consulta en el centro | >90    | 80-90   | <80  |
| % pacientes con CP y criterios de HTP con esquemas acorde a las guías prácticas   | >95    | 90-95   | <90  |
| % pacientes con CP y criterios de RTP con metodología acorde a las guías prácticas  | >90    | 80-90   | <80  |
| % pacientes con <b>CP y criterios de QTP</b> con esquemas acorde a las guías práctica   | >95    | 90-95   | <90  |
| % de pacientes con <b>marcadores tumorales</b> en el seguimiento  | >95    | 90-95   | <90  |
| % pacientes <b>perdidos de seguimiento</b>  | <10    | 10-20   | >20  |

| Indicadores de resultados  |    | Bueno% | Regular% | Malo% |
|--|----|--------|----------|-------|
| % supervivencia global a 5 años en pacientes tratados con prostatectomía radical             |    | > 70   | 60-70    | < 60  |
| % supervivencia global a 5 años en pacientes tratados con radioterapia                       | T1 | > 82   | 75-82    | < 75  |
|  | T2 | > 80   | 70-80    | < 70  |
|  | T3 | > 65   | 55-65    | < 55  |
| % supervivencia libre de recaída local a 5 años en pacientes tratados con radioterapia       | T1 | > 90   | 85-90    | < 85  |
|  | T2 | > 85   | 75-85    | < 75  |
|  | T3 | > 75   | 65-75    | < 65  |
| Mediana de supervivencia (en meses) en pacientes con enfermedad avanzada tratados con BAT    |    | > 32   | 25-32    | <25   |
| Mediana de Supervivencia (en meses) en pacientes con CP hormono-refractario tratados con QTP |    | > 12   | 9-12     | <9    |
| Tasa de complicaciones en pacientes tratados con cirugía                                     |    | < 10   | 10-20    | >20   |
| Tasa de mortalidad perioperatoria y operatoria en pacientes tratados con cirugía             |    | < 1,5  | 1,5-3    | >3    |
| Tasa de toxicidad grado III en pacientes tratados con braquiterapia                          |    | < 8    | 8-15     | >15   |
| Tasa de toxicidad grado III en pacientes tratados con teleterapia                            |    | < 15   | 15-25    | >25   |

### Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico, pronóstico, así como de la rehabilitación.
- Exponer las ventajas y desventajas de las diferentes modalidades de tratamiento, dándoles a escoger siempre que se cumplan los requisitos y principios acorde al estadio de la enfermedad.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.
- Se deberá realizar consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso).
- Entregar un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.
- Información sobre el seguimiento, dónde, cómo y quién lo realizara.

### Bibliografía

1. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F, Pagano F., and the Working Group on Oncological Urology: EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2001; 40: 2-4.

2. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA et al: Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 2001;91(12): 2302-2314.
3. De Mulder PHM, Schalken JA, Sternberg CN. Treatment options in hormone resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 95-102.
4. Gilligan T, Kantoff P. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (Suppl 3A): 94-100.
5. González J. Cáncer de Próstata. En: Soriano J, Galán Y, Guerra-Yi M (Eds). Guía de recomendaciones. Diagnóstico y tratamiento en cáncer. SOCECAR 2004; 18-24.
6. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232-1237.
7. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Crkerly ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325:740.
8. Patterson SG, Balducci L, Pow-Sang JM: Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 2002; 9: 315-25.
9. Pienta, K et al. Prostate cancer. In: Pazdur R , Coia L, Hoskins W, Wagman L (Eds). *Cancer Management: A multidisciplinary approach*. Eighth Edition, United Business Media 2004; 366-82.
10. Recommendations ESMO for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. (<http://www.esmo.org>) Accessed: June15, 2004.
11. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C et al: Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21(10):1904-11.
12. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.

## ANEXO 1

### *Requerimientos de los reportes de TAC y Anatomía Patológica*

- **TAC abdomen y pelvis**

- ✧ Si ganglios aumentados:
  - ✦ Número de ganglios
  - ✦ Tamaño de los ganglios
  - ✦ Localización
  - ✦ Estructuras que involucran
  - ✦ Repercusión en otros órganos
- ✧ Cualquier otra alteración estructural.

- **TAC de tórax**

- ✧ Si ganglios mediastinales aumentados:
  - ✦ Número de ganglios
  - ✦ Tamaño de los ganglios
  - ✦ Localización
  - ✦ Estructuras que involucran
  - Repercusión en otros órganos
- ✧ Cualquier otra alteración pulmonar.

### **Requerimientos del reporte de Anatomía Patológica**

- **Márgenes quirúrgicos:** Debe señalar la presencia de tumor en los márgenes quirúrgicos.
- **Extensión local del tumor:** Se debe indicar si el tumor está confinado a la cápsula prostática o si hay invasión extra-capsular (tipo de tejido infiltrado; tejido conectivo peri-prostático y/o tejido fibro-adiposo) y presencia o ausencia de carcinoma en las vesículas seminales y en estructuras nerviosas (interno o externo de la próstata).
- **Estado ganglionar:**
  - ✧ Presencia/ausencia de metástasis ganglios linfáticos/ganglios estudiados.
  - ✧ Localización anatómica del compromiso ganglionar.
  - ✧ Dimensiones de la metástasis del ganglio comprometido.
  - ✧ Extensión extra capsular o no.