

Cáncer de Próstata

Guía revisada por:

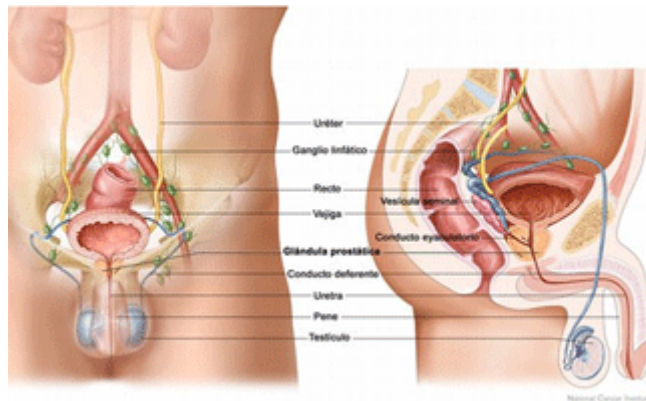
Dr. Ángel Rodríguez Sánchez

Dr. Andrés García Palomo. Presidente de la Asociación Castellano y Leonesa de Oncología (ACLO)

Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula que pertenece al sistema reproductor masculino, está localizada justo debajo de la vejiga (el órgano que recoge y desecha la orina) y delante del recto (la parte inferior del intestino). Su tamaño es como el de una nuez y rodea una parte de la uretra (el tubo que conduce la orina al

exterior desde la vejiga). La glándula prostática produce un fluido que forma parte del semen.



El cáncer de la próstata es una enfermedad que se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada. A medida que los hombres envejecen, la próstata puede agrandarse y bloquear la uretra o la vejiga. Esto puede ocasionar dificultad para orinar o interferir con la función sexual. El problema se conoce con el nombre de hiperplasia prostática benigna que a menudo precisa de la cirugía para corregirlo. Los síntomas de la hiperplasia prostática benigna o de otros problemas que afectan la glándula pueden ser similares a los síntomas del cáncer de la próstata.

El cáncer de próstata es el más frecuente de todos los cánceres entre los varones.

Factores de riesgo

- **Edad:** La edad es el principal factor de riesgo para el cáncer de próstata. El riesgo de desarrollar un cáncer de próstata empieza a aumentar a partir de los 50 años en hombres de raza blanca y a partir de los 40 años en hombres de raza negra o con historia familiar (padre o hermano) de cáncer de próstata. Casi dos de cada tres casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años.
- **Raza:** el cáncer de próstata es más frecuente en hombres de raza negra que en hombres de otras razas. Además, los hombres de raza negra tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados en una etapa avanzada, y tienen más del doble de probabilidad de morir de cáncer de próstata en comparación con los hombres blancos. Por otra parte, la tasa más baja de cáncer de próstata se observa en individuos de raza asiática.
- **Historia familiar:** El riesgo de cáncer de próstata está fuertemente influenciado por la historia familiar. Aquellos hombres que tienen un familiar de primer grado (padre o hermano) diagnosticado de cáncer de próstata tienen

más probabilidad de desarrollar la enfermedad. Tan sólo un 5-10% de los cánceres de próstata tienen un componente hereditario.

En el cáncer de próstata hereditario la edad de aparición del cáncer es más precoz (antes de 55 años) y a menudo los pacientes tienen familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata. Se han descubierto genes implicados en una mayor susceptibilidad al desarrollo de un cáncer de próstata.

- **Dieta:** recientes estudios sugieren que el consumo elevado de grasas animales puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de próstata. Por otro lado los suplementos de vitamina E y selenio y el consumo elevado de licopenos podrían tener un efecto protector en algunos estudios de prevención (ver a continuación).
- **Obesidad:** la mayoría de los estudios no han encontrado que la obesidad esté asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata.
- **Ejercicio:** en la mayoría de los estudios, el ejercicio no ha mostrado reducir el riesgo de cáncer de próstata.
- **Infección e inflamación de la próstata:** algunos estudios han sugerido que la prostatitis (inflamación de la glándula prostática) puede estar asociada a un riesgo aumentado de cáncer de próstata, aunque otros estudios no han encontrado tal asociación.

¿Es posible prevenir el cáncer de próstata?

- Los tomates (crudos, cocidos o productos que contienen tomate como salsas) y las sandías tienen un alto contenido de **licopenos**. Estas sustancias son antioxidantes que ayudan a prevenir el daño al ADN. Algunos estudios preliminares sugieren que los licopenos podrían ayudar a reducir el riesgo de cáncer de próstata, aunque un estudio más reciente no encontró asociación entre los niveles sanguíneos de licopeno y el riesgo de cáncer de próstata. Las investigaciones sobre el tema continúan.
- Para estudiar los posibles efectos del **selenio y la vitamina E** en el riesgo de cáncer de próstata, varios investigadores llevaron a cabo un estudio llamado Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). En este estudio clínico, alrededor de 35.000 hombres fueron escogidos al azar para tomar uno o ambos de estos complementos o bien un placebo. Después de un

promedio de cinco años de uso diario, ninguno de los complementos demostró una reducción del riesgo de cáncer de próstata.

- Varios estudios actualmente buscan los posibles efectos de los derivados de la **soja (isoflavonas)** en el riesgo de cáncer de próstata.
- En un estudio que se realizó en hombres con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata, la administración del fármaco **Finasteride** consiguió reducir un 25% el riesgo de cáncer de próstata comparado con un placebo. Sin embargo, este medicamento causa efectos secundarios como descenso del apetito sexual e impotencia. Por otra parte, mejora los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática. También se observó una mayor tasa de tumores de alto grado (que tienen peor pronóstico) en los pacientes que tomaron el fármaco dentro del estudio. Con todo ello, no se puede recomendar el uso de este fármaco de forma estándar hoy en día como agente preventivo. Están en marcha otros estudios clínicos con otros fármacos que puedan tener un papel en la prevención el cáncer de próstata.

Presentación clínica

En las primeras fases, cuando el tumor está limitado a la próstata, puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves atribuibles a una **hiperplasia benigna** (disminución del calibre o interrupción del chorro de orina; aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna; dificultad para orinar o escozor durante la micción).

Cuando los tumores son localmente avanzados se acompañan de síntomas obstructivos claros, además puede haber **hematuria** (sangre en la orina) o **signos de infección** (estos dos últimos son poco frecuentes).

Cuando se trata de tumores avanzados puede aparecer **edema o hinchazón de piernas** (debido al crecimiento de ganglios linfáticos regionales), **dolores óseos** (por extensión tumoral al hueso) e incluso **debilidad o pérdida de fuerza en piernas** (compresión de la médula espinal).

Métodos diagnósticos

- **Tacto rectal:** consiste en un examen del recto mediante el cual el médico inserta un dedo dentro de un guante lubricado en el recto y palpa la próstata a través de la pared rectal en busca de nódulos o áreas anormales. La glándula prostática se encuentra inmediatamente delante del recto, y la mayoría de los cánceres comienzan en la parte posterior de la glándula, lo que se puede palpar durante un examen del recto. Este examen es incómodo, pero no es doloroso y lleva muy poco tiempo realizarlo. En ocasiones es útil para detectar tumores malignos en pacientes con niveles normales de PSA.
- **Determinación de los niveles en sangre de PSA:** prueba de laboratorio que mide las concentraciones de este marcador en sangre. Es una sustancia producida específicamente por la próstata que se puede encontrar en mayor cantidad en la sangre de los hombres que tienen cáncer de la próstata. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los niveles de PSA también se puede elevar en una infección o una inflamación de la próstata como la hiperplasia prostática benigna (aumento de tamaño de la próstata de origen no canceroso).
- **Ecografía transrectal:** procedimiento que consiste en insertar en el recto una sonda que tiene aproximadamente el tamaño de un dedo para examinar la próstata. La sonda emite ondas sonoras en el recto que rebotan en la próstata y crean ecos que son captados por la sonda. Un ordenador convierte el patrón de ecos en una imagen blanca y negra de la próstata. El procedimiento sólo dura unos minutos y provoca algo de presión durante la introducción de la sonda en el recto, pero usualmente este procedimiento no causa dolor. La ecografía transrectal no se usa como prueba de detección precoz del cáncer de próstata, ya que a menudo no muestra el cáncer precoz o incipiente. Se usa con mayor frecuencia durante la biopsia prostática para guiar las agujas de la biopsia al área sospechosa de la próstata.

Histología

La glándula prostática está dividida anatómicamente en tres zonas:

- **Zona central** (25% de la glándula) contiene los ductos (conductos eyaculatorios).

- **Zona de transición** (10%) cerca de la uretra, región en donde se desarrolla hiperplasia benigna.
- **Zona periférica** (65%) región posterolateral, más susceptible al desarrollo del cáncer.

La mayoría de los cánceres de próstata son **adenocarcinomas** (70% de la región periférica, 20% de la zona transicional y 10% de la central).

Otros tipos tumorales menos frecuentes: adenocarcinoma de los ductos prostáticos (a menudo presionan sobre la uretra), adenocarcinomas mucinosos, carcinoma transicional y carcinomas de célula pequeña o neuroendocrinos.

En cuanto al **grado histológico**, la clasificación más empleada es la de Gleason. La puntuación de **Gleason** varía de 2 hasta 10 y describe la posibilidad de que el tumor se disemine o extienda. Cuanto más baja la puntuación, menor la probabilidad de diseminación del tumor.

Pronóstico e historia natural

Sin tratamiento, la supervivencia del cáncer de próstata depende de la edad al diagnóstico, estado general de salud, grado tumoral y estadio al diagnóstico.

Entre los pacientes no tratados con cáncer de próstata localizado, los que tienen una **baja puntuación de Gleason (2-4)** tienen muy bajo riesgo de morir de su cáncer en los próximos 15 años (4-7%) independientemente de la edad del paciente en el momento del diagnóstico; sin embargo, los que tienen un **tumor indiferenciado con Gleason 8-10**, tienen una altísima probabilidad de morir de su cáncer frente a otras causas aunque el diagnóstico sea en edades avanzadas.

El proceso que se emplea para definir si el cáncer se ha extendido dentro de la próstata o a otras partes del organismo se llama **estadificación**. Es importante conocer el estadio o etapa de la enfermedad con el fin de planificar el tratamiento. Los siguientes procedimientos se emplean para determinar el estadio en que se encuentra el cáncer de la próstata:

- **Gammagrafía ósea o exploración ósea con isótopos:** procedimiento para determinar la presencia de células que se dividen rápidamente en el hueso como las cancerosas. Se inyecta una pequeña cantidad de material radiactivo en una vena y este se distribuye a través de todo el torrente sanguíneo. El material radiactivo se deposita en los huesos y si hay metástasis se producen acúmulos patológicos que se detectan con un escáner.
- **Tomografía axial computerizada (TAC):** procedimiento mediante el cual se toman una serie de fotografías detalladas del interior del cuerpo, desde ángulos diferentes. Las imágenes son creadas por una computadora conectada a una máquina de rayos X. Se inyecta un contraste en una vena o se ingiere, de modo que los órganos o los tejidos se pueden diferenciar bien unos de otros. Se utiliza para descartar extensión del tumor a los ganglios linfáticos o a otros órganos, ya sea por continuidad o a distancia.
- **Resonancia nuclear magnética (RNM):** procedimiento en que se utiliza un imán, ondas de radio y una computadora para crear una serie de fotografías detalladas de zonas internas del cuerpo. Es útil en la evaluación de la extensión del tumor dentro de la pelvis y también en caso de metástasis óseas en columna vertebral para descartar afectación de las raíces nerviosas y de la médula espinal.

Tratamiento del cáncer de próstata localizado

Existen tres estrategias consideradas estándar para el manejo del cáncer de próstata localizado:

- Cirugía
- Radioterapia con/sin hormonoterapia
- Observación vigilada

La elección del tratamiento depende de varios factores:

- La probabilidad de que el tumor esté limitado a la glándula prostática y por lo tanto sea potencialmente curable.
- El tamaño tumoral y el grado histológico (grado de agresividad del tumor).
- Edad del paciente y estado general, así como enfermedades asociadas.
- Potenciales efectos secundarios de las diferentes formas de tratamiento.

Evaluación pretratamiento

Antes de elegir la mejor opción terapéutica es primordial que la extensión de la enfermedad esté correctamente evaluada.

Los más importantes factores para predecir la evolución de la enfermedad antes del tratamiento son el **estadio**, el **nivel de PSA en sangre**, el **volumen tumoral** (nº de biopsias positivas y porcentaje del material obtenido en la biopsia que está afectado por el tumor) y el grado de agresividad del tumor, referido como puntuación de **Gleason**.

Estadio tumoral

Como en otros tumores se utiliza la **clasificación TNM**:

Enfermedad localizada
T1a Tumor incidental o hallazgo histológico en 5% del tejido, no palpable
T1b Tumor incidental o hallazgo histológico en > 5% del tejido
T1c Tumor identificado por biopsia con aguja fina (ante un PSA elevado)
T2a Tumor que afecta la mitad de un lóbulo prostático o menos
T2b Tumor que afecta más de la mitad de un lóbulo
T2c Tumor que afecta ambos lóbulos prostáticos
Enfermedad localmente avanzada
T3a Extensión extracapsular (más allá de la cápsula que rodea la glándula)
T3b El tumor invade las vesículas seminales
T4 El tumor invade la vejiga urinaria, está fijo a la pared de la pelvis o

bien invade estructuras cercanas

Enfermedad metastásica

N1 el tumor invade los ganglios linfáticos
--

M1 el tumor ha producido metástasis a distancia (hueso, hígado, pulmón..)

Estadio I

El tumor está limitado únicamente a la próstata. No puede palparse durante un tacto rectal y no es visible mediante un examen por imagen. Suele encontrarse de manera accidental durante una cirugía programada por otras razones, como la hiperplasia prostática benigna. La puntuación de Gleason es baja.

T1aN0M0.

Estadio II

El tumor está más avanzado que en el estadio I, pero aún no se ha extendido más allá de la próstata. El Gleason puede variar en un amplio rango (de 2-10).

T1bT1cT2N0M0.

Estadio III

El tumor se ha extendido más allá de la capa externa de la próstata hacia los tejidos vecinos. Puede afectar a las vesículas seminales. El Gleason puede variar de 2-10.

T3N0M0

Estadio IV

El tumor se ha extendido a los ganglios linfáticos cercanos y lejanos a la próstata, a otras partes del cuerpo como la vejiga, el recto, los huesos o los pulmones. El cáncer de próstata tiene alta afinidad por los huesos. El Gleason puede variar en un amplio rango de 2-10.

T4N0M0 o bien cualquier T N1 (afectación ganglios regionales) o M1 (metástasis a distancia)

Niveles de PSA en sangre

La mayoría de los varones diagnosticados de un cáncer de próstata presentan cifras elevadas de PSA en sangre. El nivel de PSA en el momento del diagnóstico proporciona importante información sobre la probabilidad de que el tumor esté limitado a la próstata. Pacientes con PSA < 10 ng/ml tienen 70-80% de probabilidad de que la enfermedad esté localizada, si los niveles de PSA oscilan entre 10-50 ng/ml el 50% estarán localizados, si el PSA es > 50 ng/ml tan sólo un 25% estarán localizados.

La probabilidad de recaída de la enfermedad después del tratamiento también es mayores cuantos mayores sean los niveles de PSA.

Biopsia prostática:

Normalmente se realiza guiada por ecografía a través del recto. Cuando existe sospecha de cáncer, es necesario extraer una pequeña cantidad de tejido prostático para examinarla al microscopio. Esta prueba permitirá confirmar el diagnóstico de cáncer y nos dará idea del volumen tumoral y el grado de agresividad (puntuación Gleason).

- Gleason 2-4 -- tumores de bajo grado
- Gleason 5-7 -- tumores de grado intermedio
- Gleason 8-10 -- tumores indiferenciados

Modelos predictivos

Utilizan el PSA, la puntuación de Gleason y el estadio T para predecir la probabilidad de que el paciente esté libre de enfermedad tras el tratamiento local de manera que los pacientes pueden incluirse dentro de tres grupos pronósticos definidos:

- **Bajo riesgo:** PSA <10 ng/ml, Gleason \leq 6 y T1c o T2a. Más del 85% están libres de enfermedad a los 5 años del tratamiento con cirugía o RT.
- **Riesgo intermedio:** PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 y T2b. El 50-70% estarán libres de enfermedad a los 5 años de cirugía o la RT.
- **Alto riesgo:** PSA >20 ng/ml, Gleason \geq 8 y T2c. Tan solo el 33% permanecerán libres de enfermedad tras el tratamiento local.

Cáncer de próstata avanzado

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con cáncer de próstata se presentan en el momento del diagnóstico en fase avanzada, es decir, el tumor se ha extendido más allá de la glándula invadiendo órganos vecinos por continuidad (cáncer de próstata localmente avanzado que corresponde a tumores T3, T4 de la clasificación TNM) o bien afecta a los ganglios linfáticos regionales (estadios III) e incluso invade otros órganos a distancia (cáncer de próstata metastásico o estadio IV).

Por otro lado, los pacientes que en una fase inicial presentan tumores localizados, pueden presentar recurrencia o recaída de su enfermedad, tratándose entonces también de una enfermedad avanzada.

Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado (T3, T4)

Las opciones de tratamiento recomendadas incluyen:

- RT externa con o sin braquiterapia
- Resección transuretral (RTU) de la próstata
- Prostatectomía radical
- Terapia hormonal basada en supresión androgénica: normalmente en combinación con cirugía y RT.

Cirugía

- **Prostatectomía radical (PR):** como hemos dicho antes, consiste en extraer completamente la glándula prostática. No es frecuente este tipo de abordaje en tumores localmente avanzados por dos razones: la dificultad para reseca todo el tumor y la alta probabilidad de que el tumor infiltre ya los ganglios linfáticos o bien otros tejidos. En el caso de que esto ocurra, la probabilidad de conseguir una curación con la cirugía es extremadamente baja.

Complicaciones más frecuentes de la PR:

- Incontinencia urinaria
- Disfunción eréctil o impotencia
- En la mayoría de los casos aparecen inmediatamente después de la cirugía y mejoran transcurrido algún tiempo. La probabilidad de que aparezcan es más alta a mayor edad.

Resección transuretral de la próstata (RTU): consiste en extraer una parte de la glándula a través del canal uretral del pene. Esta maniobra previene el crecimiento tumoral por un tiempo y sobre todo se utiliza para resolver la obstrucción del flujo urinario que provoca el tumor. Es una técnica quirúrgica conservadora y no obtiene los mismos resultados a largo plazo que la PR.

Radioterapia (RT)

RT externa: la mayoría de los pacientes con tumores localmente avanzados son tratados con RT externa en combinación con tratamiento de supresión androgénica. Utiliza una máquina denominada acelerador lineal que se mueve alrededor del paciente dirigiendo la radiación a la pevis. Se administra a diario (5 días a la semana) durante ocho semanas. No requiere hospitalización.

Complicaciones: son consecuencia de la pequeña cantidad de radiación que reciben los tejidos sanos cercanos al tumor (vejiga y recto sobre todo), con los nuevos avances tecnológicos se han ido minimizando cada vez más. Las más frecuentes son:

- Aumento de la frecuencia miccional y sensación de urgencia miccional
- Dolor al orinar
- Impotencia, en este caso más frecuente a medida que transcurre tiempo desde la RT
- Problemas intestinales (diarrea, dolor y sangrado, los dos últimos secundarios a la inflamación producida en el recto denominada proctitis)

En los tumores localmente avanzados es conveniente asociar la terapia hormonal que consigue mejor control de la enfermedad local y a distancia y mejor supervivencia. En cuanto a la duración óptima del tratamiento hormonal hay controversia: se debe iniciar dos meses antes de RT y la duración oscila entre 6 meses y 2-3 años.

RT externa + braquiterapia: como hemos visto antes la braquiterapia consiste en administrar una fuente radiactiva dentro de la próstata guiada por ecografía. Su utilidad en tumores localmente avanzados es en combinación con RT externa. Esta opción tiene un tiempo de duración de 4-5 sem frente a las 8 de la RT externa pero no es recomendable en caso de síntomas urinarios muy pronunciados.

Supresión androgénica

Como hemos dicho anteriormente la supresión androgénica consiste en aplicar tratamientos que consigan disminuir los niveles de testosterona en el organismo, con ello se ha observado que disminuye el tamaño tanto de la próstata normal como de la próstata tumoral. También es un tratamiento que actúa contra las células tumorales que han salido fuera de la próstata produciendo metástasis.

Se puede conseguir reducir al máximo los niveles de testosterona de varias maneras:

- Mediante una cirugía denominada orquiectomía que consiste en extirpar los testículos (donde está la mayor fuente de andrógenos del cuerpo)
- Mediante fármacos que actúan sobre la hormona que regula la cantidad de andrógenos que producen los testículos. Los más empleados son: Goserelina, Leuprorelina, Triptorelina, Buserelina. Todos ellos se administran mediante inyección.
- Mediante fármacos denominados antiandrógenos: actúan sobre los receptores de andrógenos. Los más utilizados son Flutamida y Bicalutamida que son fármacos de administración oral. Estos fármacos por si solos no disminuyen suficientemente los niveles de testosterona y en general, deben ser empleados en combinación con los anteriores o con la orquiectomía quirúrgica.

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado la deprivación androgénica rara vez se utiliza como única estrategia puesto que no obtiene los mismos resultados que la cirugía o la RT en cuanto a control local del tumor y además, estos pacientes con tumores localmente avanzados cuando son tratados sólo con tratamiento hormonal presentan alto riesgo de obstrucción urinaria.

Efectos secundarios del tratamiento hormonal: disminución del deseo sexual, impotencia, sofocos, crecimiento del tejido mamario que puede ser doloroso, debilidad muscular, pérdida de masa ósea con riesgo aumentado de fracturas y un mayor riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad coronaria.

Tratamientos de pacientes con elevación del PSA tras la terapia local

Cuando en el seguimiento de pacientes tratados de cáncer de próstata localizado y en fase precoz se detecta una elevación mantenida de los niveles de PSA en sangre en ausencia de síntomas, a menudo con los métodos diagnósticos disponibles no podemos detectar metástasis. Entonces hablamos de recidiva bioquímica. Esta situación representa una categoría del cáncer de próstata avanzado en la que hemos de tener en cuenta ciertas consideraciones:

- Algunos de estos pacientes todavía pueden ser curables con una terapia local adicional.
- El tiempo medio que tarda el tumor en dar signos de enfermedad diseminada (como son las metástasis óseas) es hasta de ocho años y en algunas ocasiones no hay nunca progresión sintomática.

Sin embargo, muchos pacientes aunque están asintomáticos, presentan grandes niveles de ansiedad al ver que los niveles de PSA aumentan progresivamente.

El mejor tratamiento en esta situación depende de varios factores:

- En pacientes que han sido tratados previamente con RT se puede plantear una prostatectomía de rescate si la recaída se limita a la próstata y el crecimiento tumoral no es rápido. El tiempo que tardan los niveles de PSA en multiplicarse x 2 se denomina tiempo de doblamiento del PSA y nos da una idea del crecimiento tumoral. Pues bien, cuando este tiempo de doblamiento es inferior a 3 meses, debemos considerar otras opciones distintas a la cirugía.
- Pacientes tratados inicialmente con cirugía radical pueden ser rescatados de forma exitosa con RT.

Sin embargo, el tratamiento local no es el recomendado en la mayoría de los casos debido a la alta probabilidad de que el tumor se haya extendido más allá

de la próstata aunque no podamos detectarlo con los métodos diagnósticos disponibles.

Para pacientes no candidatos a cirugía o RT nos quedan dos opciones: terapia hormonal (basado en deprivación androgénica) o bien observación.

¿Cuándo iniciar el tratamiento hormonal en recidiva bioquímica sin síntomas?

Es un tema muy controvertido entre los expertos si hay que iniciar tratamiento de supresión androgénica inmediatamente (tratamiento precoz) o retrasar el tratamiento hasta que existan signos de que el tumor afecta órganos a distancia, p.ej. huesos (tratamiento diferido).

- En un estudio con 98 pacientes sometidos a prostatectomía en los que se evidenció afectación ganglionar, se les asignaba aleatoriamente a recibir tratamiento de supresión androgénica precoz o bien cuando existieran claros signos de progresión; tras un seguimiento de 7 años, una mayor proporción de los que recibieron tratamiento hormonal precoz permanecían libres de enfermedad (77 %) frente a los que recibían el tratamiento diferido. También la mortalidad debida al cáncer era menor entre los que recibían tratamiento inmediato (4% frente a 31%).
- En un segundo estudio que incluye pacientes con cáncer localmente avanzado y también metastásico sin síntomas, los que se sometían a supresión androgénica precoz presentaban menos complicaciones relacionadas con el cáncer. La probabilidad de sobrevivir con el cáncer era superior sólo en el grupo con enfermedad localmente avanzada y sin metástasis a distancia.

Las razones a favor de iniciar un tratamiento precoz en ausencia de síntomas serían:

- Retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir la tasa de complicaciones tales como la obstrucción urinaria y las metástasis dolorosas.
- Podría haber un beneficio en supervivencia, sobre todo en pacientes con enfermedad mínima. No demostrado en estudios hasta la fecha.
- Muchos pacientes no aceptan diferir el tratamiento mientras los niveles de PSA siguen aumentando en cada determinación.

Las razones a favor de esperar e iniciar tratamiento cuando existan signos de la enfermedad son:

- Los efectos secundarios indeseables que merman claramente la calidad de vida del paciente y su entorno familiar
- El elevado coste del tratamiento

El paciente debe ser informado del beneficio / riesgo de ambas opciones y participar con su especialista en la decisión a tomar.

Cáncer de próstata metastásico

Cuando el cáncer de próstata se ha extendido más allá de la glándula la deprivación androgénica es la estrategia de tratamiento usualmente recomendada.

Tratamiento inicial o de primera línea

Existen varias opciones disponibles para conseguir disminuir o eliminar los niveles de andrógenos:

- **Orquiectomía:** cirugía que consiste en extirpar los testículos (donde está la mayor fuente de andrógenos del cuerpo)
- **Inyecciones de agonistas de la LHRH:** son fármacos que actúan sobre la hormona que regula la cantidad de andrógenos que producen los testículos. Los más empleados son: Goserelina, Leuprorelina, Triptorelina, Buserelina. Todos ellos se administran mediante inyección mensual o trimestral.
- **Bloqueo androgénico completo:** combinación de agonistas LHRH con antiandrógenos actúan sobre los receptores de andrógenos, los más usados Flutamida y Bicalutamida. Esta opción conlleva mayores efectos secundarios indeseables además de ser más costosa. Por otro lado, consigue un modesto beneficio en supervivencia (1-5% a los 5 años). Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología la monoterapia con análogos LHRH y la

orquiectomía son opciones aceptadas y recomendadas en el tratamiento inicial del cáncer de próstata avanzado.

El **bloqueo hormonal intermitente** es una alternativa para mejorar la calidad de vida de los pacientes que precisan tratamiento hormonal.

Consiste en retirar el tratamiento durante un periodo de tiempo, permitiendo así que el paciente recupere la función sexual, al menos temporalmente.

Normalmente se retira el tratamiento una vez conseguida máxima respuesta y se reinicia de nuevo cuando los niveles de PSA se elevan por encima de un determinado nivel (10-20 ng/ml) o si aparece un nuevo foco de metástasis. Sin embargo, el tiempo que el paciente puede permanecer libre de tratamiento tiende a ir disminuyendo progresivamente ya que el riesgo de que la enfermedad progrese aumenta según aumentan los niveles de testosterona en sangre.

El impacto de esta forma de tratamiento ha sido evaluado en múltiples estudios y parece ser adecuado para un subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica debidamente informados del beneficio / riesgo de esta estrategia.

El tratamiento en **monoterapia con andrógenos** se asocia con una menor tasa de disfunción sexual y también produce menos pérdida de masa ósea. Sin embargo no puede ser considerada una forma de tratamiento estándar para el cáncer de próstata y su uso debería estar restringido a casos muy seleccionados como tumores de bajo grado o bien enfermedad metastásica de poco volumen.

La mayoría de los pacientes responden a una primera maniobra hormonal pero también prácticamente todos fallan al tratamiento, sobre todo dentro de los primeros dos años. En esta etapa, son considerados tumores andrógeno-resistentes, es decir la deprivación androgénica es ineficaz como tratamiento. Sin embargo, una pequeña proporción de pacientes pueden responder a una segunda manipulación hormonal (se debe a que una pequeña parte de las células tumorales aún responden al retirar la influencia de los andrógenos).

Tratamiento hormonal de segunda línea

Cuando el cáncer de próstata avanzado falla a la primera línea hormonal, en ocasiones se puede intentar un segundo intento de tratamiento hormonal.

- La primera estrategia recomendada es **retirar el tratamiento con antiandrógenos** en el caso de que el paciente esté tratado con bloqueo hormonal completo, con ello se observa en algunos casos mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad y disminución del PSA durante algunas semanas y puede durar unos 3-4 meses.
- Otra maniobra es **cambiar el tipo de antiandrógeno**, ya hemos visto que son fármacos que bloquean los receptores de andrógenos y alteran los niveles de otras hormonas en el organismo, disminuyendo en ocasiones los altos niveles de testosterona que favorecen el crecimiento del tumor.
- Entre los antiandrógenos puros o no esteroideos en España disponemos de Flutamida y Bicalutamida. Entre los antiandrógenos esteroideos: acetato de ciproterona y acetato de megestrol.
- Otros fármacos que bloquean la actividad de los andrógenos en el cuerpo también pueden ser utilizados como los estrógenos, corticoides (Dexametasona o Prednisona) y un antifúngico que es el ketokonazol.

Quimioterapia

Una parte de los pacientes con cáncer de próstata recaen en forma de enfermedad avanzada después del tratamiento local (radioterapia o prostatectomía radical).

Prácticamente todos los pacientes con cáncer de próstata avanzado desarrollan tarde o temprano resistencia al tratamiento hormonal de supresión

androgénica, evolucionando pues, hacia el estado de **cáncer de próstata hormonorrefractario (CPHR)**. Estos pacientes son candidatos a recibir tratamiento sistémico de rescate.

La **quimioterapia** se ha mostrado efectiva como tratamiento paliativo del cáncer de próstata. Las diversas combinaciones de fármacos citotóxicos estudiadas consiguen una respuesta biológica (reducción del PSA) en más del 50% de los pacientes, con una duración de la respuesta de alrededor de 6 meses.

Dos estudios aleatorizados a finales de los 90 demostraron beneficio clínico con un esquema que combinaba dos fármacos: **mitoxantrone y prednisona** comparado con prednisona solo, pero sin mejorar la supervivencia.

En el año 2004, se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados que por primera vez demostraron beneficio en la supervivencia global con esquemas de quimioterapia que contienen **docetaxel**. En uno de los estudios se demuestra la superioridad de docetaxel combinado con prednisona frente al esquema clásico de mitoxantrone-prednisona (considerado estándar hasta esa fecha).

En el otro estudio la combinación de docetaxel-estramustina resulta también superior al esquema de mitoxantrone-prednisona.

En ambos estudios, la supervivencia alcanzada para los pacientes tratados con docetaxel alcanza los 17-18 meses, además docetaxel reduce un 20-24% el riesgo de muerte, aumenta significativamente la respuesta de PSA, mejora significativamente el dolor y la calidad de vida de los pacientes. El efecto secundario más importante que provoca docetaxel es el descenso en el recuento de glóbulos blancos que es causa de mayor susceptibilidad a las infecciones, otros efectos adversos que ocasiona son: caída del cabello, náuseas, diarrea, retención de líquidos, alteraciones en las uñas, fatiga y debilidad entre otros.

Debido a su perfil de toxicidad más favorable, la combinación **docetaxel - prednisona** es considerada hoy en **día tratamiento estándar del cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal en primera línea**.

Hasta el año 2010 no existía ningún tratamiento con eficacia demostrada en estudios clínicos controlados para los pacientes en los que docetaxel había fracasado, la combinación Mitoxantrone-Prednisona era la más utilizada hasta ahora en este grupo de pacientes (en segunda línea de tratamiento).

Un estudio publicado muy recientemente demuestra que un nuevo agente quimioterápico del grupo de los taxanos llamado **cabazitaxel, combinado con Prednisona** consigue una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global frente al esquema clásico de mitoxantrone-prednisona (15.1 meses frente a 12.7 meses). Los efectos secundarios más frecuentes de este nuevo tratamiento fueron la diarrea y el descenso en el recuento de glóbulos blancos que provoca mayor susceptibilidad a las infecciones. Con estos resultados, este fármaco ha sido aprobado en EEUU y está pendiente de aprobación en nuestro país para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración después del tratamiento con docetaxel.

Existen otros fármacos más clásicos, dentro del grupo de quimioterapia que, aunque han presentado beneficio clínico y descensos de PSA en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, no pueden ser considerados tratamientos estándar hoy en día, sin embargo, pueden ser opciones válidas en un subgrupo de pacientes, entre ellos: **Estramustina, Vinorelbina, Ciclofosfamida, Etopósido, Adriamicina y otros**.

Inmunoterapia (vacunas)

A diferencia de las vacunas preventivas (como las de la gripe) que refuerzan el sistema inmune para ayudar a proteger a la persona para que no contraiga una enfermedad, se han desarrollado vacunas que “ordenan” al sistema inmune que combata la enfermedad cuando ya está presente en el organismo. Este tipo de vacuna, llamada **inmunoterapia celular autóloga**, se produce extrayendo glóbulos blancos de la sangre del paciente para exponerlos a una

proteína de las células cancerosas de próstata y a una molécula estimulante. Posteriormente se inyecta la vacuna al paciente (en tres dosis durante un mes). Con este proceso se prepara a los glóbulos blancos para que sean capaces de estimular al sistema inmune del paciente y atacar a las células cancerosas una vez son reintroducidos en el organismo.

Sipuleucel es el nombre de la vacuna que ha sido aprobada en abril de 2010 en EEUU una vez comunicados los resultados de un estudio aleatorizado con 512 pacientes de cáncer de próstata avanzado resistente a la castración que no tenían síntomas de la enfermedad. La vacuna logró aumentar la supervivencia de los pacientes en un promedio de 4.5 meses, mejorando las tasas de supervivencia a tres años en 38% y reduciendo el riesgo general de muerte en 22.5%. Los pacientes que participaron en el estudio ya habían sido tratados con terapia hormonal, muchos ya habían recibido incluso quimioterapia. Los efectos secundarios más frecuentes fueron escalofríos, fiebre y dolor de cabeza generalmente de leve intensidad. Sin embargo, su elevadísimo coste y la complejidad de administración del tratamiento son factores en contra de una rápida aprobación del fármaco en otros países como el nuestro.

Otros fármacos dentro del grupo de inmunoterapia están siendo evaluados en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración sin síntomas o con muy pocos síntomas, los resultados hasta la fecha son esperanzadores para este grupo de pacientes.

Nuevos fármacos hormonales

Muy recientemente se han comunicado los resultados de **Acetato de Abiraterona**, un fármaco que impide la síntesis de andrógenos tanto a nivel de testículos como de la glándula suprarrenal y por lo tanto ampliamente investigado en el tratamiento del cáncer de próstata.

En un estudio aleatorizado de 1195 pacientes con cáncer de próstata avanzado metastático resistente a la castración, en tratamiento previo con uno o dos regímenes de quimioterapia, al menos uno de ellos con docetaxel, los

pacientes tratados con acetato de abiraterona combinada con una dosis de prednisona o prednisolona presentaron una mejoría importante en la supervivencia global frente a los pacientes tratados con prednisona o prednisolona más placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona consiguió una reducción de un 35% en el riesgo de muerte y un aumento de un 36% en la supervivencia media (14,8 meses frente a 10,9 meses) en comparación con el tratamiento basado en placebo. La tolerancia del fármaco fue buena, destacando como efectos más frecuentes retención de líquidos, hipertensión arterial y disminución de niveles de potasio en sangre.

Hoy por hoy el fármaco no está disponible en ningún país todavía, pero se espera su aprobación temprana dados los excelentes resultados obtenidos en este estudio.

Se están investigando varios fármacos nuevos con mecanismo de acción similar a este último y se esperan resultados en los próximos años, teniendo en cuenta que los datos preliminares son muy alentadores.

Tratamiento del soporte

Existen otras opciones de tratamiento disponibles que mejoran los síntomas asociados a la enfermedad y deben ser aplicados en combinación con los tratamientos específicos del tumor (hormonoterapia y quimioterapia) para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Medicamentos contra el dolor o analgésicos (desde aspirina hasta los opioides) son muy eficaces. En cuanto a la posible adicción o dependencia con fármacos opioides casi nunca es un problema si se prescriben en pacientes con dolor de gran intensidad. Son efectos secundarios indeseables de los mismos la somnolencia y el estreñimiento, pero habitualmente se pueden

manejar ajustando las dosis o agregando otros medicamentos para aliviar estos efectos.

Los **bifosfonatos** son un grupo de medicamentos que puede ayudar a aliviar el dolor de huesos causado cuando el cáncer que se ha extendido (metástasis óseas). Además, los bifosfonatos ayudan a fortalecer los huesos en los pacientes que reciben terapia hormonal (prevención de la osteoporosis) y también son eficaces en la prevención de complicaciones esqueléticas (dolor, fracturas, compresión de la médula espinal) en pacientes con metástasis óseas que hayan progresado a una primera línea de tratamiento hormonal.

El bifosfonato más usado es el **ácido zoledrónico**, que se administra mediante inyección intravenosa de corta duración (15 minutos).

Los bifosfonatos pueden ocasionar también efectos secundarios, incluyendo síntomas parecidos a la gripe, dolor en los huesos 24 horas tras la infusión y un efecto secundario poco común, pero muy angustiante, es **la osteonecrosis del hueso mandibular** (se detiene el riego sanguíneo de un área en el hueso y esa parte del hueso muere). Esto puede causar pérdida de dientes e infecciones o heridas abiertas del hueso de la mandíbula que no cicatrizan. La única manera eficaz de tratar esta complicación es suspender la administración del medicamento y administrar fármacos para aliviar los síntomas. Se presenta más a menudo después de realizar manipulación dental como extracción de un diente o muela mientras el paciente recibe tratamiento con bifosfonatos.

Prevención: revisión dental y tratar cualquier problema antes de comenzar el tratamiento. Mantener una buena higiene oral y someterse a exámenes dentales regularmente.

Otras opciones de tratamiento incluyen agentes como el **estroncio 89** o el **samarco 153** para el tratamiento del dolor de las metástasis óseas en pacientes que no responden a otros abordajes terapéuticos o no es recomendable la práctica de quimioterapia o radioterapia externa.

Existen nuevos agentes en desarrollo como nuevas vacunas, anticuerpos y otros que podrían mejorar los resultados de los esquemas clásicos de

tratamiento, pero no se dispone todavía de datos concluyentes para incorporarlos en la práctica clínica habitual.

Ensayos Clínicos

Para finalizar, recordamos que continuamente se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos por parte de los investigadores para mejorar los resultados obtenidos hasta ahora en el tratamiento del cáncer de próstata y desde aquí invitamos a los pacientes a participar en estos ensayos como forma estrictamente controlada de evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento. Para algunos pacientes, quizás la mejor elección de tratamiento puede ser participar en un ensayo clínico.

¿Qué debemos conocer sobre los ensayos clínicos?

- Los ensayos clínicos forman parte fundamental del proceso de investigación del cáncer, a menudo responden a preguntas importantes y ayudan a avanzar en la investigación.
- Nos ayudan a determinar si los tratamientos nuevos para el cáncer son seguros y eficaces, o mejores que el tratamiento estándar. Muchos de los tratamientos estándar actuales se basan en ensayos clínicos previos.
- Los pacientes que participan en un ensayo clínico pueden recibir el tratamiento estándar o bien estar entre los primeros en recibir el tratamiento nuevo.
- Algunos ensayos clínicos sólo incluyen a pacientes que todavía no recibieron tratamiento. Otros ensayos prueban los tratamientos para los pacientes cuyo cáncer no mejoró. También hay ensayos clínicos que prueban nuevas maneras de impedir que el cáncer vuelva a aparecer (recaída de la enfermedad) o de reducir los efectos secundarios del tratamiento.