

IX CANCER DE PROSTATA

DR. MARC B GARNICK

Incidencia

En los Estados Unidos, el carcinoma de próstata se diagnostica en 337,000 hombres cada año, y es responsable del 24 por ciento de todos los cánceres recién diagnosticados cada año.¹ Este tipo de cáncer es la segunda causa de muerte (42,000 defunciones al año) por neoplasias en el sexo masculino[*ver tabla 1*]. Los casos notificados de la enfermedad casi se han duplicado en los últimos cinco años, principalmente por el uso frecuente de la prueba de antígeno prostático específico (APE) [*ver adelante, Marcadores serológicos*]. Sin embargo, la mayor incidencia de esta enfermedad se había ya demostrado antes del inicio del escrutinio por medio de APE [*ver tabla 2*], lo que sugiere que debe influir algún otro factor.² Es notable que la mayor incidencia no se acompaña de un aumento semejante en la mortalidad, y el aumento absoluto de casos entre 1996 y 1997 ha disminuido en forma sustancial.

Tabla 1 Epidemiología del cáncer urológico en los Estados Unidos

<i>Organo afectado</i>	<i>Incidencia (anual)</i>	<i>Mortalidad (anual)</i>	<i>Edad máxima de incidencia (años)</i>	<i>Relación entre sexos (hombres:mujeres)</i>	<i>Factores de riesgo</i>
Próstata	334,500	41,800	65-70	-	Afroamericanos, dieta
Vejiga	54,500	11,700	55-60	3:1	Tabaquismo Exposición ocupacional a tintes, hule o piel
Riñón	28,800	11,300	50-60	2:1	Tabaquismo Exposición ocupacional al cadmio Predisposición genética (enfermedad de von Hippel-Lindau, traslocación cromosómica)
Testículos	7,200	350	-20-35	-	Raza blanca Criptorquidia

Tabla 2 Incidencia de cáncer de próstata ajustada por edad

<i>Sitio</i>	<i>Tasa por 100,000 varones (%)</i>		
	<i>1968 - 1972</i>	<i>1973 - 1977</i>	<i>Aumento</i>
Estado de Nueva York			
Detroit	29.4	39.9	36
• Hombres de raza blanca			
• Hombres de raza negra	36.1	41.4	15
	67.1	73.2	9
Area de la bahía de San Francisco			
• Hombres de raza blanca	44.6	47.4	6
• Hombres de raza negra	77.0	92.2	20

La incidencia mundial de este cáncer es más alta en afroamericanos. El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones afroamericanos, y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en este grupo.³ Los varones afroamericanos tienen también un padecimiento más avanzado en el momento del diagnóstico y mayor mortalidad que los de raza blanca.⁴ En la actualidad el cáncer de próstata es responsable del 12.3 por ciento de los fallecimientos por cáncer en varones.⁵ Entre la población asiática se encuentra la menor incidencia.

A menudo el diagnóstico de cáncer de próstata no se sospecha durante la vida del paciente. En diversas series de autopsias, el 70 por ciento de los hombres que murieron en la octava o novena décadas de la vida por causas no relacionadas con la próstata tenían focos ocultos asintomáticos de cáncer prostático bien diferenciado.⁵ La discrepancia entre las altas tasas de estos cánceres latentes o microfocales y la menor incidencia de cáncer clínico refuerza la posibilidad de la influencia de algún factor ambiental o dietético. Los estudios se han enfocado al papel de la grasa en la dieta y otros componentes potencialmente importantes y protectores, como el licopeno, el a-tocoferol, el selenio y las proteínas de soya.⁶⁻⁸ Los estudios en animales sugieren que la tasa de progresión del cáncer de próstata y su comportamiento biológico pueden afectarse por estos constituyentes.

Factores de riesgo para el cáncer de próstata

Un gen recién descubierto, el HPC-1 (por las siglas en inglés de cáncer hereditario de próstata, n. del t.), parece aumentar el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. El gen ha sido mapeado en el brazo largo (q) del cromosoma 1. Su mutación puede causar el desarrollo de 10,000 casos de cáncer de próstata en los Estados Unidos cada año, y 250,000 varones asintomáticos pueden tener la forma mutada del HPC-1. La presencia de esta mutación aumenta mucho el riesgo de padecer cáncer de próstata durante la vida.⁹

Dos estudios han sugerido la posibilidad de que el antecedente de vasectomía pueda asociarse con mayor riesgo de cáncer de próstata.¹⁰ Sin embargo, hasta que se disponga de más datos, los varones que han sido sometidos a vasectomía, en especial hace más de 20 años o que tenían más de 40 años en el momento de la vasectomía, deben someterse a escrutinio anual con examen digital del recto (EDR) y determinación de APE. La Asociación Americana de Urología no recomienda revertir la vasectomía en los hombres que se han sometido a este procedimiento para control de la fertilidad.¹¹⁻¹³

Diagnóstico

SINTOMAS INICIALES

Con frecuencia la enfermedad se diagnostica en individuos asintomáticos, la detección de alteraciones como nódulos aislados o induración difusa de la próstata en el examen rectal justifica la sospecha de cáncer de próstata, en especial si el paciente refiere impotencia o síntomas de obstrucción urinaria, incluyendo polaquiuria, nicturia, retardo para iniciar la micción o urgencia urinaria.

En el pasado, la resección transuretral revelaba carcinoma no sospechado clínicamente en pacientes vigilados por síntomas urinarios insidiosos y examen físico que sugería hipertrofia prostática benigna. Sin embargo, este modo de presentación es mucho menos frecuente por el manejo diseminado de los síntomas de obstrucción urinaria con inhibidores de la 5α-reductasa (v.gr., finasteride) o bloqueadores alfa-adrenérgicos (v.gr., terazosin). Es poco frecuente que los pacientes presenten síntomas de enfermedad metastásica, como dolor óseo difuso y pérdida de

peso. En algunos pacientes el primer dato es un gammagrama óseo positivo o un adenocarcinoma revelado por una biopsia de un ganglio linfático supraclavicular. Las complicaciones de la enfermedad metastásica, como la compresión medular, la insuficiencia renal aguda secundaria a hidronefrosis bilateral o la obstrucción de vías urinarias bajas y la insuficiencia respiratoria progresiva causada por carcinomatosis pulmonar, son manifestaciones iniciales poco frecuentes.

MARCADORES SERICOS

Durante los últimos años, el uso del escrutinio basado en el APE ha cambiado la forma de diagnosticar el cáncer de próstata.

El APE es una glucoproteína proteasa de serina de 33 kg secretada principalmente en el epitelio prostático tanto normal como neoplásico. Circula en el torrente sanguíneo tanto en una forma libre como unida a proteínas como la α_1 -antiquimotripsina, y puede medirse por diversos métodos disponibles en el comercio. Se considera que el APE es específico de la glándula prostática, pero no del cáncer. Datos recientes indican que el APE puede encontrarse también en el citoplasma de las neoplasias de mama.

El uso del APE como marcador serológico ha creado una nueva perspectiva para la comprensión de la biología del cáncer de próstata. En la actualidad este estudio está disponible en la mayoría de los laboratorios, y ha sustituido en gran parte a la medición de la concentración de fosfatasa ácida para determinar la extensión y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Su utilidad para realizar escrutinio de poblaciones asintomáticas es motivo de investigación intensa [*ver adelante, Escrutinio del cáncer de próstata*].

Las conclusiones generales en relación con la utilidad del APE pueden ser resumidas de la siguiente manera:

1. En los pacientes recién diagnosticados la concentración de APE es proporcional al estadio clínico de la neoplasia. Los algoritmos que utilizan una combinación del valor del APE, la calificación de Gleason y el estadio clínico del cáncer son muy útiles para determinar la posibilidad patológica de encontrar un tumor confinado a la glándula, afección ganglionar o extensión extracapsular del cáncer.
2. El aumento en el APE correlaciona con una clasificación de Gleason más alta.
3. El aumento en la concentración del APE por lo general se asocia con progresión en el estadio del tumor.
4. El aumento progresivo en los valores del APE después de la radioterapia

definitiva para el cáncer de próstata localizado predice el desarrollo de cáncer residual localizado detectado por biopsia de próstata, o el desarrollo de metástasis. El incremento en los valores después de la prostatectomía radical suele indicar cáncer de próstata residual localizado o metastásico.

5. Después del inicio del tratamiento hormonal para la enfermedad metastásica, el APE puede disminuir a los valores normales. La persistencia de la disminución puede indicar una respuesta favorable y prolongada al tratamiento.¹⁴⁻¹⁷

Los niveles anormales de APE pueden indicar la presencia de cáncer de próstata en ausencia de síntomas y signos clínicos o radiológicos. Los niveles elevados de APE justifican un EDR inmediato y un ultrasonido transrectal (UTR),

pudiendo ser ambos normales, a pesar de que la biopsia a ciegas en sextantes (seis biopsias: cada una de la base, zona media y apex de los lóbulos derecho e izquierdo de la glándula) revelen la presencia de cáncer. Estas neoplasias, que se conocen como cánceres T1c, pueden aumentar en frecuencia ya que cada vez más varones se evalúan en busca de la presencia de cáncer de próstata por un nivel anormal de APE. La Food and Drug Administration ha autorizado la prueba en sangre de APE para el escrutinio y detección temprana del cáncer de próstata.¹⁸

EXAMEN FISICO

El EDR, casi siempre realizado como parte de un examen físico completo, es la prueba de escrutinio más antigua para el cáncer de próstata. En ausencia de un nivel aumentado de APE, puede estar indicado por la presencia de síntomas de molestia u obstrucción urinaria. El EDR sólo tiene una sensibilidad limitada (69 por ciento en varones asintomáticos¹⁹) debido a que el dedo examinador solo puede palpar la parte posterior y lateral de la próstata. En las porciones de la próstata que no son accesibles al EDR, los tumores pueden pasar desapercibidos, además de que los tumores en estadio A no son palpables. Además, el EDR tiene baja especificidad y produce una alta proporción de resultados falsos positivos.²⁰

ESTUDIOS DE IMAGEN

Si el examen digital del recto indica la presencia posible de cáncer, deberá usarse UTR para aclarar el diagnóstico, independientemente de la concentración de APE. Los resultados anormales en el ultrasonido ayudarán a dirigir la biopsia. El cáncer de próstata clínicamente relevante es hipoecoico en el USTR. El grado de hipoecogenicidad depende de la forma de los tumores. Los tumores nodulares son muy hipoecoicos, mientras que los infiltrantes tienen una hipoecogenicidad más sutil.²¹ Si por ultrasonido no se detectan alteraciones, puede realizarse una biopsia del área clínicamente anormal. No se recomienda realizar UTR en los pacientes con examen clínico y concentración de APE normales, porque este estudio no aumenta el porcentaje de detección del cáncer. Existe mucha más posibilidad de detectar un cáncer si la concentración de APE es mayor de 10 ng/ml, independientemente de los datos del EDR, y en estos casos sí se justifica realizar un UTR y una biopsia de cualquier área sospechosa. Algunos especialistas recomiendan obtener múltiples biopsias 'ciegas' cuando la concentración de APE es mayor de 10 ng/ml y el ultrasonido y examen físico no detectan alteraciones. Los pacientes que tienen concentraciones de APE entre 4 y 10 ng/ml constituyen un dilema. Si el examen digital es negativo, el UTR puede ser útil. Es motivo de controversia si debe realizarse una biopsia cuando por ultrasonido no se encuentran alteraciones. Un enfoque lógico podría ser vigilar al paciente por medio de mediciones seriadas de APE y considerar realizar la biopsia si la concentración del antígeno sigue aumentando.²²⁻²⁵

BIOPSIA

La biopsia con trucut, en la que se extrae una muestra de tejido prostático, ha sido el procedimiento tradicional. La biopsia por aspiración con aguja fina, en la que se extraen células prostáticas por medio de una aguja de jeringa de calibre estándar, ha demostrado ser un procedimiento más simple y menos doloroso. Su exactitud diagnóstica es igual a la biopsia tomada con trucut, pero su confiabilidad para estadificar es motivo de controversia. La biopsia con guía ultrasonográfica, que permite un enfoque tanto transperineal como transrectal para tomar la muestra, tiene cada vez más aceptación.^{26,27}

INTERPRETACION DE LOS VALORES DE APE

Se están utilizando cuatro conceptos novedosos para interpretar el significado de una concentración aumentada de APE. Estos conceptos son la densidad, la velocidad y los rangos de referencia en función de la edad^{28,29} y el porcentaje de APE libre contra unido.

La densidad del APE se refiere a una relación que se determina al dividir la concentración del APE por el volumen de la próstata, determinado por UTR. Debido a que el tejido tumoral prostático elabora más APE por gramo de tejido que las células prostáticas hiperplásicas benignas, la mayor densidad del APE (por lo general >0.15) puede indicar que la concentración aumentada de APE es causada por tejido neoplásico en lugar de tejido benigno.

La velocidad del APE se refiere al cambio en su concentración en función del tiempo. Los pacientes con concentraciones aumentadas y que continúan incrementándose tienen mayor posibilidad de cáncer de próstata que los pacientes con niveles constantes. Por lo tanto, en los pacientes con cambios en la concentración de más de 0.8 ng/ml/año existe más posibilidad de cáncer de próstata que en los que tienen concentraciones que no varían. La velocidad de cambio en la concentración de APE puede ayudar a determinar qué pacientes deben someterse a biopsia incluso si el examen digital del recto y el UTR son normales.

De especial interés para el internista es el concepto del rango de referencia según la edad del paciente. En el pasado solo se consideraba un rango normal para la concentración de APE, independientemente de la edad del paciente. Los estudios recientes han demostrado que la concentración normal de APE en una persona en la quinta década de la vida sin un trastorno prostático es menor que la de una persona en los 60 a 70 años. Por ello, la mejor definición del rango normal previo de 0 a 4 ng/ml para todos los varones permitirá realizar evaluaciones más selectivas [ver tabla 3]. El objetivo final de esta medida es disminuir el número de biopsias en pacientes ancianos que tienen una concentración de APE mayor de 4 ng/ml y quizá aumentar la frecuencia de detección de cáncer en jóvenes con niveles menores de 4 ng/ml. Los estudios preliminares sugieren que estas metas serán posibles cuando se empleen los nuevos rangos de referencia.

Tabla 3 Comparación de los sistemas de estadificación del cáncer de próstata

Sistema de estadificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM)	Sistema convencional
T: tumor primario T0: sin evidencia de cáncer prostático T1: no lesión palpable T1A: tres o menos focos microscópicos de carcinoma T1B: más de tres focos microscópicos de carcinoma T1C: indentificado por biopsia con aguja por una concentración elevada de APE, no palpable ni visisble por imagen.	Estadio A: enfermedad no sospechada por clínica A1: carcinoma focal, casi siempre bien diferenciado A2: carcinoma difuso, por lo general poco diferenciado
T2: tumor presente por clínica, limitado a la próstata T2A: tumor de 1.5cm o menos en su diámetro mayor, con tejido normal por lo menos en tres lados T2B: tumor de más de 1.5cm en su diámetro mayor o localizado en más de un lóbulo de la próstata	Estadio B: tumor confinado a la próstata B1: nódulo pequeño y discreto en el lóbulo de la glándula B2: nódulos o áreas de afección grandes o múltiples
T3: que ha invadido el ápex prostático, la vesícula seminal o el cuello de la vejiga, o que no está limitado a la cápsula prostática, pero no fijo T4: tumor fijo o que ha invadido estructuras adyacentes diferentes a las mencionadas en T3	Estadio C: tumor localizado en los tejidos periprostáticos C1: tumor fuera de la cápsula prostática, con peso aproximado de mayor de 70g, afección de vesículas seminales C2: tumor fuera de la cápsula prostática, con peso aproximado de mayor de 70g, afección de vesículas seminales
N: metástasis a ganglios linfáticos N1: metástasis en un solo ganglio pélvico, menor de 2cm en su dimensión más grande N2: metástasis en un solo ganglio pélvico, mayor de 2cm pero menor de 5cm de diámetro, o metástasis a multiples ganglios linfaticos, con ninguno mayor de 5cm en su dimensión mayor N3: metástasis en un solo ganglio pélvico mayor de 5cm en su diametro	Estadio D: cáncer metastásico D1: metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/u obstrucción ureteral que causa hidronefrosis
M: enfermedad metastásica a distancia M1: metástasis a hueso, tejidos blandos, órganos o a ganglios linfáticos distantes	D2: metástasis a hueso, tejidos blandos, órganos o a ganglios linfáticos distantes

Los estudios muestran que el APE puede circular en forma tanto libre como unida a proteínas. La determinación de los porcentajes relativos de estas formas puede ayudar a predecir la presencia de cáncer. Las fracciones libres de menos del 10 por ciento del total se han asociado con mayor probabilidad de cáncer,³⁰ pero se requieren más estudios antes de que el uso de esa prueba pueda estandarizarse.

Las neoplasias prostáticas casi siempre son adenocarcinomas.³¹ El grado histológico del carcinoma, determinado por características como el tamaño celular, la morfología nuclear y la diferenciación glandular, constituye un factor pronóstico importante. Aunque no existe un sistema universalmente aceptado para clasificar esta neoplasia, la mayor parte de las descripciones de las lesiones prostáticas primarias identifican tres grados: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. El sistema histológico de calificación de Gleason proporciona dos patrones, una evaluación primaria y una secundaria, que varían de 1 a 5. La calificación de 1 generalmente representa una lesión bien diferenciada, mientras que la 5 implica una poco diferenciada. Las calificaciones se suman para dar una final que varía de 2 a 10 (i.e., 2 a 4 bien diferenciado, 5 a 7 moderadamente diferenciado, y 8 a 10 poco diferenciado).³² Los tumores bien diferenciados se asocian con un pronóstico favorable. En contraste, los tumores poco diferenciados generalmente indican una enfermedad más avanzada y se comportan de manera más agresiva. La ploidía de ADN del tumor (i.e., el número de cromosomas en una célula tumoral), determinada por citometría de flujo, ha demostrado ser un indicador predictivo de la progresión de la enfermedad en los pacientes con cáncer de próstata localizado que han sido tratados por medio de prostatectomía radical.

Neoplasia prostática intraepitelial

Las evidencias sugieren que una lesión precursora al desarrollo del cáncer invasor de próstata es la neoplasia prostática intraepitelial. En una serie, se desarrolló cáncer invasor franco en casi el 50 por ciento de los pacientes con neoplasia intraepitelial aislada en cinco años, según lo demostraron biopsias subsecuentes. Aunque el tratamiento óptimo de la neoplasia prostática intraepitelial se desconoce, en la actualidad se realizan estudios de prevención para evaluar si las manipulaciones dietéticas o la privación de andrógenos por tiempos breves puede ser útil para eliminar la lesión y prevenir la enfermedad invasora subsecuente.

Cuando un paciente masculino tiene diagnóstico de un adenocarcinoma primario de origen desconocido por el examen de una muestra de ganglio linfático, hueso o hígado, suele ser útil realizar una evaluación histológica con tinciones de inmunoperoxidasa en busca de APE o fosfatasa ácida, especialmente si en el examen físico no se encuentran datos aparentes de enfermedad prostática. También puede ser útil la medición de APE en suero. Un resultado positivo es muy compatible con cáncer primario de próstata.³³

ESTADIFICACION

Si la muestra de biopsia de próstata contiene adenocarcinoma, suelen requerirse evaluaciones adicionales para estadificar y determinar la extensión del padecimiento en forma adecuada. El sistema de estadificación más aceptado divide al cáncer de próstata en estadios A1 a D2 [ver tabla 4]. Se ha propuesto una modificación al sistema de estadificación convencional en un esfuerzo por crear un sistema aceptado en forma universal [ver tabla 5].³⁴

Tabla 4 Evaluación diagnóstica y estadificación del cáncer de próstata

Estadio	Histología de la muestra de la biopsia prostática	Síntomas urinarios	Evaluación no invasiva de la enfermedad metastásica					Análisis de ganglios linfáticos por cirugía
			Fosfatasa ácida sérica	Antígeno protático específico	Radiografía de tórax	Rastreo óseo	Exploración pélvica con TC	
A1	Cáncer bien diferenciado presente en menos de 5% de la muestra	Compatibles con hipertrofia prostática benigna	Normal	En ocasiones elevado	Negativa	Negativa	Negativa	Generalmente no se realiza
A2	Cáncer bien diferenciado presente en 4 o más fragmentos o cáncer no bien diferenciado	Compatibles con hipertrofia prostática benigna	Normal	A menudo elevado	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 25 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
B	Nódulo bien diferenciado	Ausentes	Normal	Puede elevarse y ser proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 8 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
	Nódulo poco diferenciado	Ausentes	Normal	Puede elevarse y ser proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 25 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
C	Lesión local, con extensión por contigüidad, que no es del tipo poco diferenciada	Presentes	Normal	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 40-50 % de los pacientes (indicando enfermedad en estadio D1)
	Lesión local, con extensión por contigüidad, poco diferenciada	Presentes	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva en el 95 % de los pacientes con elevación de la fosfatasa ácida

D0	Presencia de cáncer	Variables	A menudo elevado	A menudo elevado	Negativa	Negativa	Negativa	A menudo positiva; alto riesgo de recurrencia en 2-4 años
D1	Presencia de cáncer	Casi siempre presentes	A menudo elevada	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa	Negativa	Negativa o positiva	Positiva por debajo de la bifurcación de la aorta
D2	Presencia de cáncer	Casi siempre presentes	Elevada en el 80% de los pacientes	Siempre elevado y proporcional al volumen del tumor	Negativa o positiva	A menudo positivo	Negativa o positiva	A menudo no se realiza

Tabla 5 Recomendaciones sobre los rangos de referencia de APE específicos según la edad

<i>Edad (años)</i>	<i>Rango de referencia (ng/ml)</i>
40-49	0.0-2.5
50-59	0.0-3.5
60-69	0.0-4.5
70-79	0.0-6.5

Antes el gammagrama óseo con radionúclidos, la tomografía computada abdominopélvica y la urografía intravenosa eran los métodos estándar para estadificar el tumor. Debido a que muchos pacientes se diagnostican con cánceres de próstata más tempranos y localizados, algunos estudios sugieren que los gammagramas óseos en pacientes con niveles de APE de menos de 10 ng/ml rara vez son positivos. De igual modo, un paciente con un nivel de APE de menos de 10 ng/ml y una calificación de Gleason de 6 o menos tiene muy poca posibilidad de tener afección a los ganglios linfáticos. Por lo tanto, algunos investigadores han sugerido que no se investiguen el hueso y los ganglios linfáticos en los pacientes con diagnóstico reciente y cáncer clínico T2, nivel bajo de APE y calificación de Gleason de 6 o menos.

Otros investigadores recomiendan obtener un gammagrama óseo basal porque el cáncer, si recurre, con frecuencia aparece en los huesos. La evaluación basal permite una interpretación más adecuada de los estudios subsecuentes, en especial si se piensa que son positivos. La decisión sobre la realización de una TC abdominopélvica es más complicada. Si el paciente va a ser tratado con radioterapia de haz externo, es necesario realizar una TC para planear las puertas de tratamiento. Si el paciente será tratado con otras modalidades locales (v.gr., prostatectomía radical, criocirugía o implante local [braquiterapia], suele realizarse una TC.

Han surgido varias modalidades diagnósticas que ayudan a determinar la extensión local de la enfermedad. Estas incluyen imagen por resonancia magnética endorrectal de la próstata empleando una sonda endorrectal, y las llamadas biopsias de estadificación. Un objetivo importante al definir la extensión del cáncer localizado es determinar si está confinado a la glándula. En una serie colectiva de 8,000 prostatectomías radicales realizadas para la enfermedad clínica en estadio T1 y T2, solo el 52 por ciento estuvo confinado a la glándula en el momento de la cirugía. La IRM endorrectal puede determinar con exactitud razonable la posibilidad de afección de las vesículas seminales o de extensión extracapsular de la enfermedad. Aunque aún no se usa en forma generalizada, los resultados de la IRM endorrectal son empleados por algunos clínicos como ayuda para tomar decisiones terapéuticas.

Escrutinio del cáncer de próstata

La idea de emplear el APE para el escrutinio de poblaciones extensas de pacientes asintomáticos ha sido motivo de mucho debate y discusión. Los que apoyan el escrutinio enfatizan que la detección más temprana ha originado el descubrimiento de cánceres de próstata que tienen más probabilidad de estar confinados a la glándula y por lo tanto pueden ser curados con tratamientos locales, como la prostatectomía radical. Los que se oponen afirman que no existen datos convincentes que sugieran que el escrutinio generalizado ha disminuido la mortalidad global. Además, la morbilidad potencial por el escrutinio, diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata puede no justificar los beneficios potenciales de encontrar y tratar cánceres más tempranos. Por lo tanto, hasta el momento, las recomendaciones a favor o en contra del escrutinio continúan en debate.

La controversia aumenta por la evaluación de varias recomendaciones de asociaciones y sociedades médicas grandes y con influencias. La American Urological Association y la American Cancer Society han recomendado el escrutinio para el cáncer de próstata por medio de una prueba anual de APE y EDR. Para los varones sin factores de riesgo alto para cáncer de próstata, las recomendaciones consisten en iniciar el escrutinio a los 50 años de edad. Para las poblaciones con mayor riesgo (v.gr., individuos con familiares de primer grado que tienen la enfermedad o afroamericanos), el escrutinio anual debe comenzar a los 40 años de edad.

Otras organizaciones con el mismo prestigio no han aceptado el escrutinio para todos los hombres. Estas incluyen a la United States Public Health Service Task Force, la International Union for Cancer Control (IUCC, una organización europea) y, recientemente, el American College of Physicians. El principal argumento que presentan estas organizaciones contra los programas de escrutinio generalizado es que no se ha demostrado su eficacia para disminuir la mortalidad global. La Clinical Guideline Task Force reconoce que el escrutinio, diagnóstico y tratamiento puede agregar años de vida a los pacientes menores de 70 años, y los beneficios desaparecen después de esa edad.³⁵⁻³⁷ Datos de estudios escandinavos publicados, que analizan la supervivencia a 10 años específica para la enfermedad en pacientes no sometidos a escrutinio ni tratamiento, apoyan los argumentos contra el escrutinio y el tratamiento del cáncer de próstata en estadio temprano.

Debido a estos puntos de vista conflictivos y a la falta de estudios adecuados que cuantifiquen el beneficio (incluyendo la supervivencia) y riesgo del escrutinio para la detección temprana del cáncer de próstata, muchos grupos han utilizado herramientas de decisión analíticas para cuantificar la evolución de las intervenciones tempranas con base en meta-análisis de los estudios publicados en la literatura.³⁸⁻⁴¹ En general, se han creado modelos estadísticos complicados a partir de datos de la literatura que evalúan parámetros de calidad de vida y extensión de la supervivencia asociados con el diagnóstico y tratamiento tempranos. Todos los estudios tienen fallas metodológicas.⁴² Sin embargo, existe acuerdo general que para los varones entre 50 y 69 años de edad es benéfico

realizar escrutinio del cáncer de próstata y administrar tratamiento en caso necesario. Para los hombres de 70 o más años de edad existe gran controversia sobre el beneficio neto de realizar el escrutinio porque las otras causas de muerte impiden que el cáncer de próstata cause una mortalidad significativa, y la morbilidad por el tratamiento puede ser grande. Además, no se han definido aún las características que distinguen a los cánceres insignificantes, que probablemente no deban ser tratados, de los clínicamente importantes.

RECOMENDACIONES

En ausencia de datos prospectivos, bien controlados y aleatorios, con un seguimiento adecuado que demuestre beneficio en la supervivencia si el cáncer de próstata se detecta en etapas tempranas, pueden hacerse las siguientes recomendaciones.

Para varones asintomáticos entre 50 y 69 años de edad sin factores de riesgo es conveniente analizar en forma franca las ventajas y desventajas del escrutinio para el cáncer de próstata con una prueba de APE en sangre. Se deberá quedar de acuerdo sobre si se realizará mayor evaluación en caso de que el resultado sea anormal. Si el paciente y su familia no desea mayor evaluación, incluso si el resultado es anormal, el médico puede optar por no hacer el estudio. Si el paciente está de acuerdo en actuar en caso de una APE elevada, el estudio puede solicitarse y evaluarse en el contexto de los rangos específicos para la edad.

Si la prueba de APE es anormal, debe repetirse dos a cuatro semanas después de la evaluación inicial. Con frecuencia los médicos recomiendan tratar al paciente con nivel elevado de APE con antibióticos, en especial si existen signos o síntomas de prostatitis, que son muy comunes y una causa reversible de la elevación del APE. Si después de un esquema apropiado de antibióticos el APE sigue elevado, deberá iniciarse la evaluación diagnóstica. Esto incluye un examen guiado por ultrasonido y biopsia de las áreas sospechosas, si existen, o biopsia a ciegas en sextantes si el UTR es normal.

Cualquier paciente con sintomatología urinaria atribuible a obstrucción del cuello vesical por crecimiento prostático requiere de una evaluación apropiada. Aunque la mayoría de los pacientes tendrán un crecimiento benigno, el cáncer de próstata está incluido en el diagnóstico diferencial. Por lo tanto, deberá realizarse medición de APE, EDR, UTR y, en caso necesario, biopsia.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Los temas de controversia en el tratamiento han sido revisados en la National Institutes of Health Consensus Development Conference (Conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, n. del t.).⁴³ Estos temas incluyeron la discusión de los pacientes en los que está indicada la prostatectomía radical o la radioterapia definitiva. El tipo de tratamiento y el pronóstico varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad [ver tabla 6].

Tabla 6 Tratamiento y pronóstico del cáncer de próstata

Estadio	Tratamiento	Supervivencia
A1	Resección transuretral seguida de vigilancia estrecha; muchos expertos recomiendan la cirugía radical	Equivalente a la de la población general en los pacientes mayores de 70 años
A2 (clasificado quirúrgicamente)	Radioterapia o prostatectomía radical	Índices de supervivencia a 5 y 10 años menores a los de la población general
B (clasificado quirúrgicamente y por otros métodos)	Prostatectomía radical Radioterapia	5 años: 77%; 10 años: 61%; 15 años: 40% 5 años: 75%; 10 años: 57%; 15 años: 28%
C (clasificado quirúrgicamente y por otros métodos)	Radioterapia	5 años: 64%; 10 años: 35%; 15 años: 20%
D0	Tratamiento de los síntomas locales, si es necesario	Relacionada con el desarrollo de recaídas sistémicas
D1	En la obstrucción urinaria: prostatectomía transuretral o radioterapia Tratamiento sistémico (controvertido): solamente vigilancia estrecha o tratamiento endocrinológico temprano	Relacionada con el desarrollo de metástasis a distancia, que ocurren en término de 5 años en el 80% de los pacientes que no reciben ningún tratamiento sistémico
	Prostatectomía radical, disección de ganglios linfáticos y orquiectomía	Los datos preliminares sobre la supervivencia son alentadores en pacientes seleccionados
D2	Vigilancia estrecha en la enfermedad asintomática Tratamiento hormonal en la enfermedad sintomática: orquiectomía, dietilestilbestrol, análogos de LHRH, antiandrógenos o tratamiento hormonal combinado. Tratamiento hormonal combinado Quimioterapia en la enfermedad refractaria a las hormonas. Radioterapia paliativa en las zonas sintomáticas	Supervivencia promedio, 2.5 años Supervivencia promedio, casi 5 años

El cáncer prostático focal, bien diferenciado (etapa A1), suele curarse mediante resección transuretral. Al contrario de las consideraciones previas, en la actualidad parece ser que la enfermedad es progresiva hasta en el 16 por ciento de los pacientes en término de ocho años después del diagnóstico.^{44,45} Esta observación indica que deben considerarse subgrupos de pacientes específicos para tratamiento más radical, como radiación o prostatectomía radical. Por lo tanto, el tratamiento en la etapa A, sobre todo en individuos menores de 65 años, es muy controvertido. Los pacientes con enfermedades agregadas o mayores de 70 años por lo general no requieren tratamiento adicional para la enfermedad prostática, excepto vigilancia estrecha.

El curso natural de la enfermedad en estadio A2 es más agresivo que en la enfermedad en estadio A1; cerca del 25 por ciento de los pacientes con enfermedad en estadio clínico A2 tienen, en el momento de su presentación, metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos, y por lo tanto, enfermedad en estadio patológico D1[ver tabla 4]. Si no existe invasión de los ganglios linfáticos, muchos especialistas recomiendan la prostatectomía radical o radioterapia radical, dependiendo de la experiencia quirúrgica o radiológica disponible. Dicho tratamiento intensivo ha producido porcentajes de supervivencia a cinco, 10 y 15 años del 59, 26 y 14 por ciento respectivamente.⁴⁶

Debe hacerse notar que, a diferencia de los estadios T1a y T1b, la enfermedad en estadio T1c no tiene un estadio A1 equivalente. Por lo tanto, las consideraciones previas respecto a la enfermedad en estadio A pueden no ser válidas en pacientes con enfermedad en estadio T1c (enfermedad detectada por aumento en la concentración de APE sin alteraciones físicas o radiográficas que sugieran el diagnóstico). En estos pacientes muchos de los cánceres (85 a 90 por ciento) son multifocales y moderada o poco diferenciados. Estas características distinguen al cáncer en estadio T1c del estadio clásico A.⁴⁷

ENFERMEDAD EN ESTADIO B

Una de las mayores controversias en la oncología urológica se enfoca en el tratamiento óptimo del carcinoma de próstata en estadio B.^{48,49} Las alternativas terapéuticas disponibles incluyen prostatectomía radical y radioterapia, la cual se puede administrar por medio de radiación externa o por implante intersticial de compuestos radiactivos. En general, la prostatectomía se asocia con tasas de supervivencia ligeramente más favorable a 10 y 15 años.⁵⁰

La prostatectomía radical puede llevarse a cabo por vía retropúbica o perineal. Ambas vías de acceso tienen tasas de supervivencia comparables. Sin embargo, la vía retropúbica permite al cirujano tomar muestras de ganglios linfáticos para cortes por congelamiento antes del inicio de la prostatectomía. Los pacientes sometidos a prostatectomía perineal pueden someterse a evaluación linfática por laparoscopia. Si los ganglios son positivos, es común que se suspenda la cirugía. Sin embargo, la posibilidad de encontrar ganglios linfáticos pélvicos positivos en este momento, en que se tratan estadios más tempranos, es baja. Por lo tanto, muchos cirujanos pueden optar por no muestrear los ganglios en el momento de la prostatectomía radical. Si se toma muestra de los ganglios y éstos parecen macroscópicamente normales, la operación no se retrasa por esperar los cortes transoperatorios.

Puede administrarse radioterapia por medio de un rayo externo, usando un acelerador lineal, o por medio del implante de yodo 125 (I^{125}) u oro radiactivo (Au^{198}) en la próstata. Con mayor frecuencia se escoge la radioterapia externa para las lesiones mayores. También pueden combinarse ambas formas de radiación. Por lo general se administran dosis de 6,700 a 7,000 cGy. Los adelantos en la radioterapia permiten la administración de dosis mayores en áreas anatómicas más específicas. La radioterapia llamada de tres dimensiones utiliza un complejo modelo computarizado para administrar en forma precisa dosis tumorocidas con afección mínima a los tejidos normales circundantes.^{51,52} Antes no se determinaba el estado de los ganglios linfáticos en los pacientes sometidos a

radioterapia, pero en la actualidad puede emplearse la linfadenopatía laparoscópica para este propósito. Si se encuentra que los ganglios linfáticos son neoplásicos (i.e., enfermedad en estadio D1), el médico puede evitar la radioterapia innecesaria.

La decisión entre radioterapia y prostatectomía radical debe basarse en la experiencia del cirujano o del radioterapeuta, al igual que en la evaluación de los efectos colaterales de cada modalidad. Frecuentemente el internista participa en la decisión del tratamiento. Además de las complicaciones generales de la cirugía mayor y de la anestesia general, la cirugía ha producido una incidencia muy alta de impotencia y ocasionalmente incontinencia urinaria. La radioterapia produce impotencia con menos frecuencia, pero puede ocasionar cistitis, proctitis o dermatitis potencialmente incapacitantes.⁵³ Los adelantos en las técnicas quirúrgicas pueden preservar la potencia en varones sometidos a prostatectomía radical. Al realizar la prostatectomía anatómica, el cirujano trata de evitar la resección de los dos haces neurovasculares de cada lado de la próstata. Si ambos se conservan y el paciente es joven, potente y tiene un cáncer de próstata pequeño, existe un 50 por ciento de posibilidades de que conserve la potencia sexual después de la cirugía. Si embargo, este porcentaje disminuye si uno o ambos haces neurovasculares se resecan como parte de la operación.

ENFERMEDAD EN ESTADIO C

A la mayoría de los pacientes que presentan enfermedad en estadio C y que no tienen participación de los ganglios linfáticos se les aplica radioterapia externa. Se han publicado tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años del 64, 35 y 20 por ciento, respectivamente.⁵⁰

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO LOCALIZADO

Braquiterapia

Durante los últimos cinco años ha aumentado la popularidad de la braquiterapia. Aunque esta modalidad, en la que se implantan partículas (semillas) de yodo o paladio radioactivo, se ha usado desde que se descubrió el radio, los adelantos tecnológicos han permitido una dosificación más precisa y la colocación exacta de las semillas dentro de la próstata.⁵⁴ La selección de los pacientes es importante para maximizar el éxito. La braquiterapia puede administrarse como tratamiento único, en asociación con radioterapia de haz externo, o en asociación con radioterapia de haz externo y terapia hormonal neoadyuvante. Los estudios sobre la braquiterapia no han incluido seguimiento de los pacientes a largo plazo; sin embargo, los resultados preliminares sugieren que las tasas de control local pueden ser comparables a las de la radioterapia de haz externo o la cirugía.

Criocirugía

La criocirugía consiste en la inserción en la próstata de sondas que contienen nitrógeno líquido. La glándula se congela y descongela hasta en dos ocasiones, causando necrosis celular y desprendimiento del cáncer de próstata y de la glándula. Como en el caso de la braquiterapia, no se dispone de resultados a largo plazo. Muchos investigadores han reportado tasas altas de complicaciones.⁵⁵

Los que proponen tanto la braquiterapia como la criocirugía enfatizan que estos procedimientos tienen menos morbilidad y requieren hospitalizaciones sustancialmente más breves que con los tratamientos locales tradicionales. Sin embargo, el papel final de estos nuevos tratamientos requiere de un seguimiento a más largo plazo.

Terapia hormonal neoadyuvante

Debido a que los métodos clínicos de estadificación del cáncer de próstata subestiman en mucho la magnitud patológica del cáncer, muchos investigadores han evaluado el uso de la terapia hormonal sistémica antes de la cirugía o antes, durante y después de la radioterapia, como un medio para disminuir el tamaño de la próstata y reducir la extensión y estadificación del cáncer. Un modelo de cáncer de próstata en animales sugiere un sinergismo potencial cuando se usa radioterapia en el caso de supresión androgénica.^{56,57}

Estudios de radioterapia

En un estudio aleatorio y controlado⁵⁸ de 466 pacientes con cáncer de próstata en estadios cT2 y cT3 (estadios B2 y C), se administró flutamida (250 mg t.i.d.) combinada con acetato de goserelin (depósito de 3.6 mg) durante ocho semanas antes de la radioterapia de haz externo, y se continuó durante la radioterapia durante ocho semanas más (231 pacientes). Los pacientes controles recibieron solo radioterapia (235 pacientes). Los enfermos que recibieron hormonoterapia neoadyuvante tuvieron una tasa menor de recurrencia local del cáncer que los sujetos controles (16 contra 33 por ciento a cuatro años, $P < 0.001$), mayor supervivencia libre de enfermedad (4.4. contra 2.6 años, $P < 0.001$) y una tendencia a menor incidencia de metástasis (27 contra 36 por ciento a cuatro años, $P = 0.058$). Sin embargo, no se observó aumento en la supervivencia global con la hormonoterapia neoadyuvante.

Estudios sobre prostatectomía radical

En un estudio de 161 pacientes con cáncer de próstata cT2 y cT3 (estadio B y C), se administró flutamida (250 mg cada ocho horas) más leuprolide (depósito de 7.5 mg) durante tres meses antes de la prostatectomía radical, comparando con solo la cirugía.^{59,60} Los pacientes que recibieron los tres meses de hormonoterapia neoadyuvante tuvieron una tasa menor de bordes quirúrgicos positivos a cáncer que los que no (7.8 contra 33.8 por ciento, $P < 0.001$), una tasa más alta de cancer patológicamente confinado a la glándula (77.8 contra 49.3 por ciento, $P < 0.02$) y mayor incidencia de muestras de prostatectomía que no contenían cáncer (6.7 contra cero por ciento). En un estudio de una sola institución en que se incluyó a más de 200 pacientes,⁶¹ la tasa de cáncer patológicamente confinado a la glándula fue de 77 por ciento en el grupo que recibió terapia hormonal neoadyuvante y de 49 por ciento en el que solo fue sometido a prostatectomía radical. En otro estudio, de 303 pacientes con cáncer de próstata en estadio cT2,^{62,63} los pacientes que recibieron tres meses de terapia hormonal neoadyuvante antes de la cirugía tuvieron una tasa de bordes positivos del 17 por ciento, contra una tasa del 47 por ciento en los pacientes sometidos solo a prostatectomía radical. Sin embargo, después de un año de seguimiento el porcentaje de pacientes con un nivel de APE por arriba de 0.4 ng/ml fue semejante.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

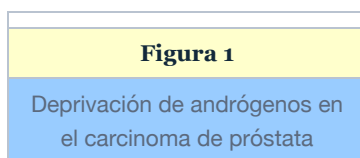
ENFERMEDAD EN ESTADIO D

El cáncer de próstata con invasión de ganglios linfáticos pélvicos demostrada por cirugía (i.e., enfermedad en estadio D1) constituye un reto terapéutico. En la mayor parte de estos pacientes, muchos de ellos asintomáticos, se desarrollan metástasis a distancia durante los cinco años posteriores. Si existen síntomas de obstrucción urinaria puede estar indicada la prostatectomía transuretral o la radioterapia. Aunque el tema es motivo de controversia, el autor considera que no es muy útil iniciar tratamiento sistémico en pacientes asintomáticos con enfermedad

metastásica. La mayoría de las autoridades en el tema recomiendan vigilar a estos pacientes en forma estrecha. Si la enfermedad evoluciona con rapidez o si las metástasis distantes se vuelven sintomáticas, pueden usarse varios esquemas de tratamiento sistémico. También se debe instituir tratamiento en pacientes asintomáticos en quienes se demuestre hidronefrosis en combinación con azoemia o compromiso neurológico inminente. Un enfoque terapéutico alternativo que ha sido recomendado por un grupo de especialistas y que ha producido resultados alentadores es el uso de la prostatectomía radical, linfadenectomía pélvica bilateral y orquiectomía en el momento del diagnóstico de la enfermedad en estadio D1.⁶⁴⁻⁶⁶

La enfermedad en etapa D2 puede producir síntomas prostáticos, en los órganos con metástasis o puede ser asintomática. Se debe vigilar a los pacientes asintomáticos hasta que presenten manifestaciones. Por otra parte, algunos expertos favorecen el uso inmediato del tratamiento hormonal de supresión a la primera evidencia de enfermedad metastásica. Si hay obstrucción de las vías urinarias, ésta debe corregirse de inmediato. En los pacientes que sufren hidronefrosis, compresión medular o dolor óseo por enfermedad metastásica se debe iniciar tratamiento sistémico.

El cáncer de próstata se encuentra bajo la influencia trófica de las hormonas androgénicas, por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad en etapa D1 o D2 se basa en la privación androgénica.⁶⁷ La privación de esta influencia a menudo produce regresión de la enfermedad y mejoría de la sintomatología. El objetivo de la privación consiste en alcanzar concentraciones de testosterona y de hidrottestosterona similares a las de la castración. Esto puede lograrse por varios métodos: (1) la castración quirúrgica, (2) la administración de estrógenos exógenos como dietilestilbestrol (DES), (3) el uso de análogos del factor liberador de la hormona luteinizante (LHRH) que inhiben la liberación de las gonadotropinas hipofisarias, (4) mediante el uso de antiandrógenos, como la flutamida, que bloquean la acción de los andrógenos en los tejidos blanco [ver figura 1], o (5) usando tratamiento combinado, como antiandrógenos aunados a un agonista de LHRH o con orquiectomía bilateral.



La privación androgénica produce mejoría subjetiva en cerca del 80 por ciento de los pacientes y evidencia objetiva de regresión tumoral en alrededor del 50 por ciento. La respuesta a la manipulación endócrina parece estar relacionada con el contenido de dehidrottestosterona y la concentración de receptores de andrógenos en el tejido prostático canceroso. Sin embargo, no hay métodos accesibles para medir estos factores.⁶⁸ Aunque frecuentemente se hace, resulta de poco beneficio administrar un segundo tratamiento hormonal en pacientes con una respuesta inicial adecuada, pero que después se volvió refractaria al tratamiento hormonal.

Ha surgido un espectro totalmente nuevo de presentaciones clínicas en los últimos años, principalmente como resultado de la detección temprana y del tratamiento de tumores aparentemente localizados, con seguimiento basado en la determinación de APE. A continuación se describen tres situaciones únicas que merecen comentarse.

Aumento del nivel de APE después de la prostatectomía radical Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con frecuencia tienen enfermedad más allá de los límites de la glándula en el momento de la prostatectomía radical. Desde el punto de vista patológico, el cáncer penetra o perfora la cápsula prostática, extendiéndose hacia la grasa periprostática o afectando las vesículas seminales. Estos factores pueden predecir una

falla denominada bioquímica, esto es, elevación del nivel de APE después de la prostatectomía radical. Debido a que el APE es específico de la próstata, cualquier nivel medible después de la cirugía radical indica enfermedad persistente, sea en la fosa prostática o sistémica. Este nivel de APE suele anteceder a la presencia clínica de cáncer demostrable en unos años.^{69,70}

No existe un consenso sobre el manejo apropiado de esta población creciente de pacientes con APE elevado después de la prostatectomía radical. Algunos clínicos recomiendan la radioterapia posoperatoria local, en especial si el incremento ocurre más de un año después de la cirugía. Otros sugieren la institución de monoterapia sistémica en forma continua o intermitente, y aún otros sugieren no intervenir en forma activa sino esperar con cautela hasta que el nivel de APE aumente más o exista cáncer demostrable en la radiografía. Cualquiera que sea la actitud que se elija, esta situación provoca gran ansiedad e insatisfacción por parte del paciente y del médico, principalmente porque el tratamiento está dirigido hacia una alteración de laboratorio, sin la certeza de que la supervivencia global se modifique por alguna modalidad terapéutica.

En forma semejante, el nivel de APE que no desaparece después de la prostatectomía radical se asocia con mal pronóstico porque representa una alta probabilidad de la presencia de cáncer sistémico en el momento de la prostatectomía radical.

Aumento en el nivel de APE después de la radioterapia con haz externo Un aumento en la concentración de APE en este caso tiene un significado semejante al incremento después de la prostatectomía radical, pero con menos opciones terapéuticas. Por lo general no se recomienda la prostatectomía radical después de la radioterapia, y existe poca experiencia con la ablación criquirúrgica de la glándula. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento hormonal sistémico o manejo expectante hasta que se desarrolla la enfermedad metastásica.

Aumento en el nivel de APE después de la terapia hormonal sistémica Los pacientes cuyo nivel de APE continúa aumentando después del tratamiento hormonal representan el reto más difícil. En general estos pacientes tienen un nivel elevado de APE después del tratamiento local definitivo (prostatectomía radical o radioterapia) y de la terapia hormonal que se asocia con una reducción temporal del APE. Sin embargo, de nuevo se eleva la concentración de APE, y estos pacientes suelen considerarse como con enfermedad refractaria a hormonas. Investigaciones recientes sugieren que si un paciente ha recibido un antiandrógeno, puede beneficiarse si se suspende. El resultado benéfico se denomina síndrome de supresión de antiandrógeno y parece relacionarse con alteraciones en el receptor de andrógenos por las que el antiandrógeno se vuelve un agonista en lugar de un antagonista. Sin embargo, las remisiones son breves. Entonces los pacientes son candidatos a otras terapias hormonales o de investigación, como terapia génica, agentes de diferenciación o quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA SISTEMICA PARA LA ENFERMEDAD REFRACTARIA

Es común que cuando el cáncer de próstata avanzado se vuelve refractario al tratamiento hormonal, se desarrolle dolor óseo incapacitante. Para mitigar el dolor es eficaz la quimioterapia por vía sistémica a base de ciclofosfámid, fluorouracilo, cisplatino y doxorubicina (solos o en varias combinaciones). Para los pacientes de alto riesgo, a menudo resulta benéfica la administración de ciclofosfámid, sola o combinada con fluorouracilo. Algunos estudios sugieren que la combinación de estramustina y vinblastina tiene actividad en el cáncer de próstata metastásico. En pacientes más jóvenes, especialmente los que no han recibido radiación extensa, puede brindar cierto beneficio el uso de cisplatino solo o combinado con ciclofosfámid o doxorubicina, o de doxorubicina sola. La suramina puede causar remisiones objetivas ocasionales en pacientes con enfermedad refractaria. Un paciente que se piensa es refractario al tratamiento hormonal y que aún es tratado con flutamida puede beneficiarse de la supresión de

flutamida antes de ser tratado con quimioterapia. Aunque no se conoce del todo el mecanismo exacto de este fenómeno, puede relacionarse con alteración molecular del receptor androgénico, por el que el antiandrógeno se vuelve un agonista en lugar de un antagonista en el receptor.⁷¹ La biología molecular de la resistencia a los andrógenos se conoce cada vez mejor. Un estudio reportó que el cáncer de próstata refractario a hormonas se asocia con una mutación en el receptor androgénico de las células neoplásicas. Este marcador para la enfermedad refractaria a hormonas puede ser importante al surgir nuevas estrategias terapéuticas.⁷²

En las fases terminales de la enfermedad, las dosis altas de prednisona (40 a 60 mg/día) durante periodos cortos a menudo producen mejoría subjetiva; sin embargo, se debe tener precaución cuando se administran esteroides durante periodos prolongados por sus efectos colaterales.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia es relativamente eficaz para disminuir el dolor en regiones aisladas con metástasis. Algunas veces también se utiliza para evitar fracturas de articulaciones afectadas que sostienen el peso del cuerpo, y es la base del tratamiento de la compresión medular.

Nuevos medicamentos y recursos diagnósticos para el cáncer de próstata

BICALUTAMIDE

El bicalutamide es un antiandrógeno no esteroide que se usa en combinación con un superagonistas LHRH para el manejo paliativo de los pacientes con cáncer de próstata. En estudios comparativos el bicalutamide causa menos diarrea que la flutamida, con eficacia semejante según los reportes preliminares. La dosis recomendada en la actualidad es de 50 g por día y estudios adicionales están evaluando dosis más altas.

NITULAMIDE

El nitulamide es el tercer antiandrógeno no esteroide autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, y se usa en asociación con orquiectomía bilateral. A diferencia de los otros dos antiandrógenos, el nitulamide tiene un espectro de efectos adversos que puede impedir su aceptación diseminada, incluyendo ceguera nocturna, fibrosis pulmonar intersticial y acción semejante al disulfiram.

MITOXANTRONE

El mitoxantrone ha sido autorizado como adyuvante para el control del dolor en pacientes con metástasis ósea por cáncer de próstata. En un estudio comparativo de pacientes con tenían cáncer refractario a hormonas con dolor sintomático, se comparó el uso de mitoxantrone más prednisona con prednisona sola. El tratamiento combinado permitió una respuesta analgésica mayor y más duradera y mejoría en las medidas de calidad de vida.⁷³ El estroncio radioactivo también puede ser un adyuvante útil para pacientes con dolor por cáncer de próstata metastásico diseminado.

FARMACOS EN ETAPA DE DESARROLLO

Una clase de compuestos conocidos como antagonistas de la LHRH están en etapa de investigación clínica. A diferencia de los superagonistas de la LHRH disponibles en la actualidad que causan un estímulo inicial de

testosterona y hormona luteinizante, los antagonistas de LHRH provocan reducción súbita y sostenida de la testosterona hasta niveles de castración en días después de su administración. En vista de que un estudio a gran escala mostró que los antiandrógenos agregaban poco a la orquiectomía quirúrgica bilateral, existe la posibilidad de que un antiandrógeno pueda tener un efecto benéfico al bloquear la aparición súbita de testosterona que se observa con la administración de los superagonistas de LHRH. Además, algunos estudios sugieren que puede ocurrir microliberación de testosterona con cada inyección de depósito del análogo de la LHRH. Un antagonista puro sería más conveniente al eliminar esta liberación inicial, evitando las microliberaciones (denominadas fenómeno de agudo sobre crónico) y obviando los antiandrógenos.

PROTASCINT

El prostascint (capromab pendetide) es un estudio diagnóstico que emplea un anticuerpo dirigido contra otra proteína, denominada antígeno específico de membrana de la próstata (AEMP).⁷⁴ Aunque ha sido autorizado para usarse como prueba diagnóstica en la estadificación del cáncer de próstata, su utilidad y valor total no se conocen. Muchos investigadores evalúan en la actualidad su uso potencial en el diagnóstico de la enfermedad residual en pacientes que tienen un nivel elevado del APE después de la prostatectomía radical.

Estudio de prevención del cáncer de próstata

El National Cancer Institute está patrocinando un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en el que se prueba el finasteride para la prevención del cáncer de próstata.⁷⁵ El principal objetivo del estudio es determinar la eficacia de este medicamento para reducir la incidencia de tumores en hombres de 55 o más años de edad. La eficacia se medirá por reducción en el inicio, promoción o progresión tumoral durante un periodo de siete años. Las variables del estudio incluyen el estadio y grado del cáncer de próstata determinado en el momento del diagnóstico, la toxicidad y efectos colaterales del medicamento, la mortalidad total y por cáncer de próstata y la incidencia y severidad de hiperplasia prostática benigna. También se evaluará el efecto a largo plazo del tratamiento con finasteride por medio de reportes de la función urinaria y sexual, así como de otros factores de calidad de vida. Un objetivo adicional del estudio consiste en valorar el EDR y la medición de APE (tanto aislados como en combinación) como pruebas de escrutinio para la detección del cáncer de próstata, usando como criterios los valores de sensibilidad, especificidad y de predicción. El finasteride, un inhibidor de la 5 α -reductasa, fue autorizado en 1992 para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.⁷⁶⁻⁷⁸ No existen evidencias de que los inhibidores de la 5 α -reductasa sean eficaces para tratar a varones con cáncer de próstata. Sin embargo, debe mencionarse que el finasteride puede disminuir la concentración de APE a alrededor del 50 por ciento de la concentración basal durante los primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, los médicos deben interpretar la medición del APE tomando en cuenta este dato y no dejar pasar inadvertidos valores falsamente normales.

Bibliografía

1. Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 47:5, 1997
2. Flanders WD: Prostate cancer epidemiology (review). Prostate 5:621, 1984

3. Boring CC, Squires TS, Heath CW Jr: Cancer statistics for African Americans. *CA Cancer J Clin* 42:7, 1992
4. Targonski PV, Guinan P, Phillips CW: Prostate cancer: the stage disadvantage in the black male. *J Natl Med Assoc* 83:1094, 1991 [PMID 1813640]
5. Franks LM: Etiology and epidemiology of human prostatic disorders. *Urologic Pathology: The Prostate*. Tannenbaum M, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, p 23
6. Garnick MB, Fair WR: Prostate cancer: I. Emerging concepts. *Ann Intern Med* 125: 118, 1996
7. Garnick MB, Fair WR: Prostate cancer: II. Emerging concepts. *Ann Intern Med* 125: 205, 1996
8. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al: Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 87:652, 1995 [PMID 7752270]
9. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 274:1371, 1996 [PMID 8910276]
10. Sidney S, Quesenbury CP Jr, Sadler MC, et al: Vasectomy and the risk of prostate cancer in a cohort of multiphasic health-checkup examinees: second report. *Cancer Causes Control* 2:113, 1991 [PMID 1873435]
11. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al: A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 269:873, 1993 [PMID 8426446]
12. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, et al: A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 269:878, 1993 [PMID 8123059]
13. Howards SS, Peterson HB: Vasectomy and prostate cancer: chance, bias, or a causal relationship (editorial)? *JAMA* 269:913, 1993
14. Stamey TA, Kabalin JN: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: I. Untreated patients. *J Urol* 141:1070, 1989
15. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141:1076, 1989
16. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: III. Radiation treated patients. *J Urol* 141:1084, 1989
17. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol* 141:1088, 1989
18. Blute ML, Nativ O, Zincke H, et al: Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol* 142:1262, 1989 [PMID 2810503]

19. Filella X, Molina R, Ballesta AM, et al: Value of PSA (prostate specific antigen) in the detection of cancer in patients with urologic symptoms: results of a multicentre study. *Eur J Cancer* 32A:1125, 1996 [PMID 8758241]
20. DiGuseppi C, Atkins D, Woolf SH: *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed. International Medical Publishing, Alexandria, Virginia, 1996
21. Lee F, Bahn DK: Using TRUS effectively to diagnose, stage, prostate cancer. *Urology Times* 23:1, 1995
22. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al: Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol* 139:758, 1988
23. Cooner WH: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. *1991 Monographs in Urology* 12:3, 1991
24. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 147:817, 1992 [PMID 1371555]
25. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267:2215, 1992 [PMID 1372942]
26. Prostate cancer. National Cancer Institute/Hypermedia PDQ Physician Statement. April 1997, p 6
27. Uthman EO: *The Biopsy Report: A Patient's Guide*. August 1996, p 1
28. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE: Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 69:59, 1994 [PMID 7505869]
29. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE: Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 69:69, 1994 [PMID 7505870]
30. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of percent free prostate-specific antigen. *Urology* 48(6A suppl):1, 1996
31. Benson MC, Coffey DS: Prostate cancer research: current concepts and controversies. *Semin Urol* 1:323, 1983 [PMID 6399618]
32. Gleason DF: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urologic Pathology: The Prostate*. Tannenbaum M, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, p 171
33. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al: Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 48:1229, 1981 [PMID 6168364]
34. Catalona WJ, Whitmore WF Jr: New staging systems for prostate cancer. *J Urol* 142:1302, 1989 [PMID 2810514]
35. Screening for prostate cancer. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 126:480, 1997

36. Middleton RG: Prostate cancer: are we screening and treating too much? *Ann Intern Med* 126:465, 1997
37. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al: Early detection of prostate cancer: II. Estimating the risks, benefits, and costs. *Ann Intern Med* 126:468, 1997
38. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 269:2650, 1993 [PMID 8487449]
39. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330:242, 1994 [PMID 8272085]
40. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al: Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 273:129, 1995 [PMID 7799493]
41. Albertson PC, Fryback DG, Storer BE, et al: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 274:626, 1995
42. Garnick MB: The dilemmas of prostate cancer (review). *Sci Am* 270(4):72, 1994
43. National Institutes of Health Consensus Development Conference: The management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 258:2727, 1987
44. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, et al: Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended followup. *J Urol* 136:837, 1986 [PMID 3761442]
45. Blute ML, Zincke H, Farrow GM: Long-term followup of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 136:840, 1986 [PMID 3761443]
46. Barnes R, Hirst A, Rosenquist R: Early carcinoma of the prostate: comparison of stages A and B. *J Urol* 115:404, 1976 [PMID 1263315]
47. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271:368, 1994 [PMID 7506797]
48. Narayan P, Lange PH: Current controversies in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 7:460, 1980 [PMID 6162203]
49. Middleton RG: Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Semin Urol* 1:229, 1983
50. Bagshaw MA: Radiation therapy for cancer of the prostate. *Genito-urinary Cancer*. Skinner DG, de Kernion JB, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1978, p 355
51. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:55, 1993

52. Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks Z: Conventional external beam radiation therapy for prostatic cancer: where do we go from here? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:365, 1993
53. Garnick MB, Prout GR Jr, Canellos GP: Cancer of the prostate. *Cancer Medicine*, 2nd ed. Holland JF, Frei E III, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982, p 1912
54. D'Amico AV, Coleman MC: The role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 14:304, 1996 [PMID 8558212]
55. Cox RL, Crawford ED: Complications of cryosurgical ablation of the prostate to treat localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 45:932, 1995 [PMID 7771025]
56. Garnick MB, Fair WR: First International Conference on Neoadjuvant Hormonal Therapy for Prostate Cancer: overview consensus statement. *Urology* 49(3A suppl):1, 1997
57. Zeitman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al: Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology* 49(3A suppl):74, 1997
58. Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, et al: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 45:616, 1995 [PMID 7716842]
59. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al: Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology* 44:29, 1994
60. LaBrie F, Cusan L, Gomez JL, et al: Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 49(3A suppl):56, 1997
61. Fair WR, Aprikian AG, Cohen D, et al: Use of neoadjuvant androgen deprivation therapy in clinical localized prostate cancer. *Clin Invest Med* 16:516, 1993 [PMID 8013156]
62. Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM) prostate cancer. *J Urol* 154:424, 1995 [PMID 7541859]
63. Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al: Randomized prospective study-radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer: initial results. *Proceedings of the American Urological Association. J Urol* 155(abstr 976): 555A, 1996
64. Zincke H, Utz DC: Radical surgery for stage D1 prostate cancer. *Semin Urol* 1:253, 1983 [PMID 6399611]
65. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, et al: Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 145:998, 1991 [PMID 2016818]
66. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, et al: Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment: evidence for favorable survival in patient with DNA diploid tumors. *Cancer* 70(suppl):311, 1992 [PMID

67. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293, 1941
68. Geller J, Albert JD: Endocrine therapy: predictors of response to prostatic cancer. *Semin Urol* 1:291, 1983 [PMID 6399615]
69. Eisbruch A, Perez CA, Roessler EH, et al: Adjuvant radiation after prostatectomy for carcinoma of the prostate with positive surgical margins. *Cancer* 73: 384, 1994 [PMID 8293404]
70. Lange PH, Lightner DJ, Medini E, et al: The effect of radiation therapy after radical prostatectomy in patients with elevated prostate specific antigen levels. *J Urol* 144:927, 1990 [PMID 1697918]
71. Scher H, Kelly WK: Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:1566, 1993
72. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al: Mutation in the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 332:1393, 1995 [PMID 7723794]
73. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14:1756, 1996 [PMID 8656243]
74. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al: Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 3:81, 1997 [PMID 9815541]
75. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 327:1185, 1992 [PMID 1383816]
76. Lange PH: Is the prostate pill finally here (editorial)? *N Engl J Med* 327:1234, 1992
77. Prostate Cancer Prevention Trial: Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Finasteride (Proscar) for the Chemoprevention of Prostate Cancer. Cancer Information Service, National Cancer Institute, October 1993
78. Rittmaster RS: Finasteride. *N Engl J Med* 330:120, 1994

Figuras

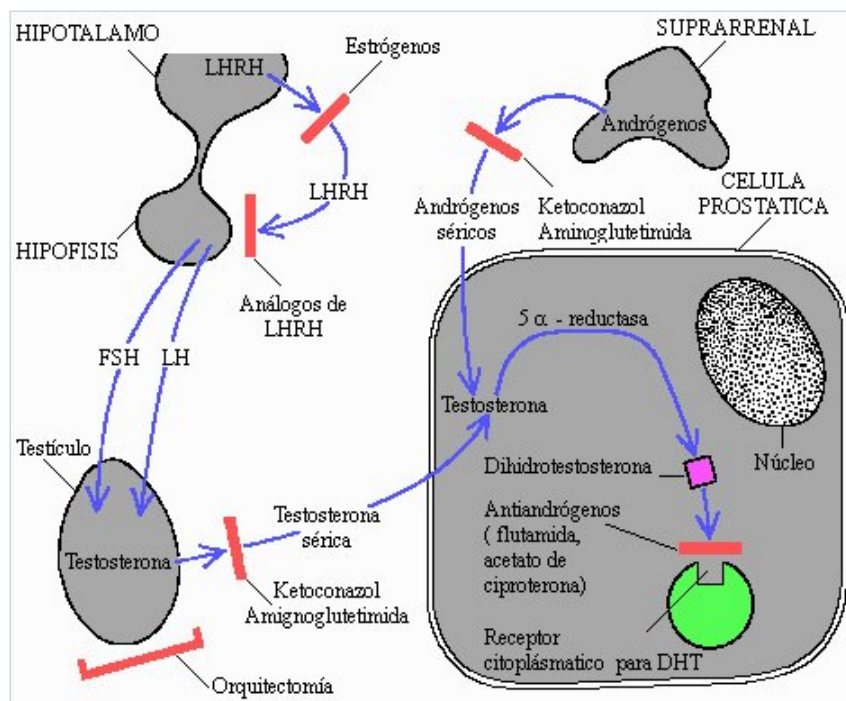


Figura 1 Deprivación de andrógenos en el carcinoma de próstata La deprivación androgénica, procedimiento utilizado para impedir la influencia trófica de la testosterona sobre la próstata en pacientes con carcinoma de próstata avanzado, puede realizarse de diversas maneras. Los estrógenos, como el dietilestilbestrol, inhiben la liberación de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) del hipotálamo, disminuyendo también de esta manera la liberación de hormona foliculostimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) a partir de la adenohipófisis, reduciendo la señal que estimula la producción de testosterona por los testículos. Los análogos de LHRH como el leuprolide, estimulan inicialmente pero finalmente inhiben, la liberación de FSH y LH de la adenohipófisis o hipófisis anterior y, por lo tanto, poseen un efecto parecido al de los estrógenos. La orquitectomía elimina el órgano que produce la mayor cantidad de testosterona. El ketoconazol y la aminoglutetimida inhiben una gran cantidad de vías en la síntesis de esteroides, incluyendo aquellas encargadas de la producción de andrógenos en testículos y glándulas suprarrenales. En las células prostáticas, la testosterona es convertida en dehidrotestosterona (DHT) por la enzima 5 alfa - reductasa. Los antiandrógenos como la flutamida, el acetato de ciproterona y algunos agentes progestágenos, bloquean la unión de la DHT a su receptor citoplásmico.