



pautas de actuación y seguimiento

Cáncer de próstata

Solicitada acreditación
a la Comisión de Formación
Continuada de las
Profesiones Sanitarias
N.º Exp.: 07-AF0C-03977.8/2014



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

Cáncer de próstata

Coordinador General:

Dr. Jesús Lozano Olivares

*Director de la Fundación para
la Formación del Consejo General
de Colegios Oficiales de Médicos*

Coordinadores Científicos:

Dr. José Manuel Cózar Olmo

*Presidente de la AEU. Jefe de Servicio
de Urología. Complejo Hospitalario
Universitario de Granada*

Dr. Bernardino Miñana López

*Vocal de Actividades Científicas de la AEU.
Servicio de Urología. Hospital Universitario
Morales Meseguer, Murcia*

Dr. Miguel Unda Urzáiz

*Coordinador Nacional de Urooncología
de la AEU. Jefe de Servicio de Urología.
Hospital Universitario Basurto, Bilbao*

Autores:

Dr. Francisco José Brenes Bermúdez

*Centro de Atención Primaria Llefià de Badalona,
Barcelona*

Dr. José Manuel Cózar Olmo

*Presidente de la AEU. Jefe de Servicio de Urología.
Complejo Hospitalario Universitario de Granada*

Prof. Pedro Carlos Lara Jiménez

*Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín,
Las Palmas de Gran Canaria*

Dr. Bernardino Miñana López

*Vocal de Actividades Científicas de la AEU.
Servicio de Urología. Hospital Universitario Morales
Meseguer, Murcia*

Dr. Alfredo Rodríguez Antolín

*Vicepresidente de la AEU. Servicio de Urología.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*

Dr. Juan Ignacio Rodríguez Melcón

*Médico Adjunto. Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín,
Las Palmas de Gran Canaria*

Dr. Miguel Unda Urzáiz

*Coordinador Nacional de Urooncología de la AEU.
Jefe de Servicio de Urología. Hospital Universitario
Basurto, Bilbao*

Dr. Fernando Vázquez Alonso

*Médico Adjunto. Servicio de Urología.
Complejo Hospitalario Universitario de Granada*

Nuestro agradecimiento a la Asociación Española de Urología (AEU) por su iniciativa y su contribución al desarrollo y realización de la obra "Pautas de Actuación y Seguimiento".

Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>



Cedaceros, 10
28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40
www.ffomc.org



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-298-1
Depósito Legal: M-9485-2015

Sumario

Prólogo	5
Introducción	7
1. Prevención del cáncer de próstata. ¿Cribado o diagnóstico precoz?	9
<i>Dr. Francisco José Brenes Bermúdez</i>	
2. Biopsia prostática: indicaciones actuales y recomendaciones	25
<i>Dr. José Manuel Cózar Olmo, Dr. Fernando Vázquez Alonso</i>	
3. Estadía del cáncer de próstata	33
<i>Dr. José Manuel Cózar Olmo, Dr. Fernando Vázquez Alonso</i>	
4. Seguimiento activo y terapia focal	39
<i>Dr. Bernardino Miñana López</i>	
5. Técnicas y vías de abordaje en el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata	51
<i>Dr. Alfredo Rodríguez Antolín</i>	
6. El oncólogo radioterápico y el cáncer de próstata	61
<i>Dr. Juan Ignacio Rodríguez Melcón, Prof. Pedro Carlos Lara Jiménez</i>	
7. Hormonoterapia en cáncer de próstata avanzado	75
<i>Dr. Alfredo Rodríguez Antolín</i>	
8. Carcinoma de próstata resistente a la castración	85
<i>Dr. Miguel Unda Urzáiz</i>	
9. Recomendaciones para mejorar la calidad de vida e información al paciente y su familia	99
<i>Dr. Miguel Unda Urzáiz</i>	
Test de evaluación para acreditación	111

Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2014, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación y seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.

Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

D. Juan José Rodríguez Sendín
Presidente FFOMC

D. José Javier Castrodeza Sanz
*Director General de Salud Pública,
Calidad e Innovación (MSSSI)*

Introducción

La asistencia sanitaria de los pacientes con cáncer de próstata se realiza actualmente en España con un alto grado de eficiencia y una excelente calidad clínica, gracias al esfuerzo y trabajo de todos los profesionales implicados en ella, médicos de Atención Primaria y Especializada, enfermería, auxiliares de clínica, etc.

Mantener y mejorar dicha eficiencia y calidad asistencial es una preocupación y prioridad para nuestras autoridades sanitarias, así como para las sociedades científicas implicadas.

Por ello, la Asociación Española de Urología presenta esta monografía sobre el manejo en España del cáncer de próstata, alineada con el Proyecto PAS (Pautas de Actuación y Seguimiento) de la Organización Médica Colegial y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Los distintos autores de los capítulos han sido seleccionados en base a su gran experiencia clínica en esta patología, su alta calidad científica y docente, para elaborar un documento que, basado en las evidencias disponibles, refleje el *“gold standard”* de la prevención y detección precoz, diagnóstico y tratamiento de todos los estadios de esta prevalente enfermedad en el varón, equivalente al cáncer de mama en la mujer.

Nuestro agradecimiento a todos aquellos que han colaborado y hecho posible esta obra, que redundará muy positivamente tanto en beneficio de los pacientes como de los profesionales que, de forma multidisciplinar, intervienen en este complejo proceso, pues les conducirá a una menor variabilidad en su práctica clínica y a una mejor y más segura atención de los mismos.

Dr. José Manuel Cózar Olmo
Dr. Bernardino Miñana López
Dr. Miguel Unda Urzáiz

Asociación Española de Urología

Prevención del cáncer de próstata. ¿Cribado o diagnóstico precoz?

Dr. Francisco José Brenes Bermúdez

Centro de Atención Primaria Llefà de Badalona, Barcelona

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor de mayor prevalencia en el hombre. Su detección precoz y tratamiento en fases iniciales aumentan sus perspectivas de curación⁽¹⁾.

En relación a otros cánceres, el CaP habitualmente es de crecimiento lento y aparece en edades más tardías, razón por la que la adopción de medidas enfocadas a su prevención podrían ser más útiles que en otros tipos de tumores⁽¹⁾.

Para su prevención y detección en fases tempranas debemos considerar la presencia de distintos factores de riesgo, para que así podamos actuar mediante una serie de medidas diagnósticas y terapéuticas con el objetivo de disminuir su incidencia y aumentar la supervivencia de los hombres con CaP⁽¹⁾.

El CaP tiene unas características que nos interesa conocer. Su prevalencia histológica es más elevada que su incidencia clínica. Es un tumor con una elevada tasa de enfermedad subclínica y un bajo riesgo de mortalidad. Algunos estudios nos indican que pacientes con tumores de bajo riesgo y localizados, sin ningún tratamiento, mediante una vigilancia expectante tras 5-10 años de seguimiento, presentan unas bajas tasas de mortalidad, lo que nos sugiere que no todos los CaP requieren un tratamiento activo⁽²⁾.

Epidemiología del CaP

En España, el CaP es la primera causa de muerte urológica. En los hombres es el primer tumor en incidencia, seguido por el de pulmón y el de colon⁽¹⁾. En el año 2010, la tasa de incidencia estimada estandarizada a la población española era de 82,27 por 100.000 varones⁽³⁾, lo que equivale a una incidencia anual de unos 19.500 casos nuevos de CaP⁽³⁾. La mayoría de los CaP se diagnostican a partir de los 65 años de edad⁽²⁾, siendo el periodo de 70-75 años de edad el de mayor tasa de incidencia⁽²⁾. Es uno de los tumores que aparecen en edades más avanzadas. En menores de 50 años su incidencia es del 1%⁽¹⁾.

Se estima una mortalidad anual de unos 5.400 varones, superado en tasa de mortalidad por los cánceres de pulmón y de colon⁽¹⁾.

El CaP constituye una de las enfermedades oncológicas de mayor prevalencia en Europa, con un amplio impacto en la atención sanitaria⁽³⁾. Causa el 3% de las muertes de los hombres de la Unión Europea (UE) y el 10% de muerte en varones por tumores malignos⁽¹⁾. La tasa de mortalidad en la UE es de 10,5/100.000 hombres⁽¹⁾.

España, junto a Grecia, Francia e Italia, es uno de los países europeos con menor tasa de mortalidad por este cáncer⁽¹⁾. Los países centroeuropeos, nórdicos y Estados Unidos presentan una tasa de mortalidad más elevada⁽¹⁾.

Posiblemente, las diferencias entre países pueden ser reflejo de distintos factores de riesgo, como ocurre con el envejecimiento de la población, sobre todo en los países más desarrollados, y la generalización del antígeno prostático específico (PSA) como test de cribado⁽⁴⁾.

En los últimos años, la tasa de mortalidad por CaP ha descendido ligeramente, aunque no se observa un descenso en la mortalidad global, por lo que una ligera mejora en la supervivencia del CaP incrementa la probabilidad de que los varones mueran por otra causa⁽⁴⁾. Es un tumor con una elevada tasa de enfermedad subclínica en la población general, con un bajo riesgo de mortalidad⁽²⁾, haciendo necesario que conozcamos tanto su magnitud como la forma de presentación clínica del CaP para poder planificar su diagnóstico y tratamiento adecuadamente⁽³⁾.

Factores de riesgo en CaP. Prevención primaria

Las causas que se relacionan con el CaP no están bien definidas^(1, 5, 6). Los factores que más se han relacionado con el CaP son los indicados en la tabla 1^(1, 6).

Tabla 1. Factores de riesgo del CaP y grado de recomendación	
Edad > 65 años	Recomendación B
Raza afroamericana	Recomendación A
Genética (familiar de 1.º grado con CaP)	Recomendación A
Ambientales (zinc, cadmio, metales pesados)	Recomendación B
Dietéticos	Recomendación C
Adaptado de citas 1 y 6.	

Para indicar el grado de recomendación se han seguido las recomendaciones de la European Association Urology (EAU) basadas en la clasificación del centro de medicina basada en la evidencia de Oxford (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM), tabla 2⁽⁶⁾.

Tabla 2. Grado de recomendación (GR)	
Grado	Naturaleza de la recomendación
A	Basada en ensayos clínicos coherentes y de buena calidad que atienden a las recomendaciones específicas e incluyen al menos un estudio aleatorizado.
B	Basada en ensayos clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados.
C	Se realiza a pesar de la carencia de ensayos clínicos de buena calidad y de aplicación directa.

Adaptado de cita 6.

EDAD

Cerca del 80% de los CaP aparecen en varones de 64 o más años de edad⁽¹⁾. A diferencia de otros tumores, con una edad de máxima incidencia, el CaP aumenta paulatinamente con la edad. La probabilidad de desarrollarlo antes de los 40 años de edad es de 1/10.000, de 1/103 entre 40 y 49 años de edad, y de 1/8 entre 60 y 79 años de edad. Si viviéramos lo suficiente, todos los hombres acabarían padeciendo un CaP histológico.

RAZA

El CaP es más frecuente en hombres afroamericanos (100 casos/100.000) que en hombres blancos (70 casos/100.000). La población asiática (China, Japón) tiene una menor incidencia de CaP clínico. Los estudios de migración nos sugieren que estos varones tienden a adquirir el riesgo del país que los recibe, lo que nos indicaría la existencia de factores no controlados por los genes (epigenéticos)⁽¹⁾.

FACTORES GENÉTICOS

En torno a un 9-10% de los casos de CaP tienen una base genética⁽⁶⁾. En los varones diagnosticados de CaP antes de los 50 años de edad esta proporción es supe-

rior al 40%. El riesgo es de dos veces mayor entre los hijos de varones con CaP. Se ha identificado un locus causante en el cromosoma 1q24-25, existiendo asociación con el gen BRCA-1 para el cáncer de mama, sobre todo en familias con tres o más varones afectados de CaP^(1, 6).

OTROS FACTORES

Factores ambientales

A nivel de las distintas poblaciones mundiales no existe diferencia en la incidencia de CaP latente, aunque sí que existen diferencias significativas de CaP clínico entre distintos lugares geográficos^(1, 6). Se piensa que existen factores ambientales asociados a la exposición a plaguicidas, metales, como zinc, cadmio, etc.^(1, 5, 6).

Factores dietéticos

La dieta últimamente se constata como un posible elemento de prevención del riesgo para el CaP. Se puede disminuir el riesgo de padecer CaP siguiendo una dieta baja en grasas y rica en verduras, frutas y cereales⁽⁵⁾. Se ha publicado en el año 2014 un estudio en el que se aboga por la dieta mediterránea y la toma de brócoli como medidas preventivas contra el CaP⁽⁷⁾. Estudios anteriores no observaban un gran beneficio⁽¹⁾.

- Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una relación directa entre la obesidad, el síndrome metabólico y el CaP^(1, 5). El *Cancer Prevention Study* demostró que los hombres con un índice de masa corporal superior a 32,5 kg/m² presentaban más probabilidad de morir de CaP⁽¹⁾.
- La ingesta elevada de calcio se relaciona con aumento del riesgo de CaP⁽¹⁾.
- Durante mucho tiempo se relacionaba la ingesta de alimentos ricos en selenio y licopeno (tomate) con una disminución del riesgo^(1, 5); estudios recientes no encuentran una gran asociación entre la toma de licopeno y la disminución del riesgo de CaP^(5, 6). Los autores aducen que los estudios anteriores no tenían en consideración el sesgo que generaba la toma de otros productos vegetales y antioxidantes⁽⁸⁾.
- Otros estudios indicaban el papel protector de la vitamina E⁽¹⁾. Los recientes datos del estudio SELECT (*Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*), iniciado en el año 2001, sobre un total de 35.000 varones, nos indican todo lo contrario: se ha observado que la toma aislada de vitamina E aumenta el riesgo de CaP en un 17%, en este mismo estudio; comparado con el grupo placebo no se observó un aumento significa-

tivo de CaP en los pacientes que tomaban selenium o la asociación de vitamina E y selenium⁽⁹⁾.

- La toma de los antioxidantes ya citados y de vitamina A teóricamente disminuye el riesgo de CaP al reducir el estrés oxidativo y sus efectos nocivos. Un metaanálisis de estudios realizados en prevención primaria y secundaria publicado en *Journal of the American Medical Association* (JAMA) en el año 2007 cuestiona estos beneficios⁽¹⁰⁾.

El beneficio con los suplementos de antioxidantes aparece en los hombres fumadores y en los que tienen niveles bajos⁽¹⁾.

- La ingesta de té verde puede ser beneficiosa en la prevención, sobre todo en aquellos pacientes con neoplasia intraepitelial prostática (PIN)⁽¹⁾.

Virus

Se sospecha que distintos virus, como el del herpes, citomegalovirus, papiloma, e infecciones bacterianas de transmisión sexual, puedan ser una causa de CaP en varones con susceptibilidad genética⁽¹⁾.

Niveles elevados de andrógenos y testosterona

Se han relacionado con la presencia de CaP⁽¹⁾. En base a esta premisa se han realizado dos estudios preventivos, uno con finasterida⁽¹¹⁾ y otro con dutasterida⁽¹²⁾, ambos fármacos neutralizan la acción de la enzima 5 alfa reductasa de la próstata. Dutasterida disminuyó significativamente el número total de CaP, sobre todo de bajo y medio grado, aumentando muy ligeramente el diagnóstico de CaP de alto grado. En pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP), dutasterida podría aportar una disminución en el riesgo de presentar CaP.

Antiinflamatorios

Algunos estudios relacionan la toma habitual de antiinflamatorios (ibuprofeno, aspirina, etc.) con la disminución del riesgo de presentar CaP^(1, 5). Actualmente no se puede aconsejar. Se han de valorar los efectos secundarios en pacientes susceptibles de padecer patología gástrica⁽⁵⁾.

Actividad sexual

Se ha relacionado positivamente en la prevención del CaP⁽¹⁾. Sobre la vasectomía, algunos autores la citaban como un factor de riesgo. No parece que exista tal

relación. Posiblemente se trate de pacientes que son más evaluados en el control de su tratamiento⁽¹⁾.

En la gran mayoría de los estudios de prevención primaria que valoran como objetivo final la supervivencia del CaP, la muerte generalmente se debe a causas distintas al CaP, sobre todo por otros tumores y enfermedades cardiovasculares^(1, 5).

Lo que nos indica que, indistintamente de su efecto protector o no en relación al CaP, los hábitos de vida saludables nos aportan beneficios más allá, sobre todo en la esfera cardiovascular^(1, 5).

Diagnóstico precoz. Cribado de CaP

El cribado poblacional tiene como objetivo identificar las enfermedades en una primera etapa tratable antes de que los síntomas se hayan desarrollado, para así tener más posibilidades de éxito en su tratamiento^(13, 14). Debe ofrecerse a poblaciones mayoritariamente sanas^(2, 13); la enfermedad debe cumplir una serie de requisitos para que sea eficaz, como podemos observar en la tabla 3⁽²⁾.

Tabla 3. Características que deben tener una enfermedad y las pruebas de cribado para que sea beneficiosa su realización

- Enfermedad:
 - Prevalencia elevada.
 - Periodo presintomático.
 - Tratamiento efectivo.
- Prueba de cribado:
 - Segura.
 - Asequible.
 - Aceptable para la población, mínima morbilidad.
- Recursos para el diagnóstico y tratamiento.

Tomado de cita 2.

Antes de incluir una actividad de cribado se han de valorar las consecuencias positivas y negativas de las diferentes pruebas necesarias para su diagnóstico y de las

distintas alternativas terapéuticas, por lo que se debe realizar un análisis continuo en el tiempo de los beneficios y de los perjuicios^(1, 2, 13).

A los varones que soliciten o sean invitados a participar en programas de prevención secundaria de CaP se les debe informar sobre los aspectos positivos y negativos^(1, 2, 15) (tabla 4).

Tabla 4. Aspectos negativos y positivos de la detección precoz del CaP
Beneficios
La detección precoz y el tratamiento en una fase potencialmente curable de CaP ofrece más posibilidades de supervivencia con enfermedad localizada.
Tranquilidad de estar en bajo riesgo para el CaP.
El PSA se obtiene con una simple analítica de sangre, lo hace muy accesible.
Limitaciones
Leve aumento de la supervivencia del CaP. No afecta a la mortalidad global.
Un falso resultado positivo puede conducir a un aumento de la ansiedad y las posibles complicaciones asociadas con la biopsia (dolor, hematospermia/hematuria, infección).
El CaP puede ser de crecimiento lento y no causará enfermedad o muerte.
El tratamiento puede causar tanto a corto como a largo plazo efectos secundarios (dolor, incontinencia urinaria, disfunción eréctil).
Falsa tranquilidad de una prueba normal (falsos negativos), lo que lleva a un retraso en el diagnóstico del cáncer de próstata.
Modificado y adaptado de cita 1.

La realización de cribado de CaP en población asintomática es controvertido⁽⁶⁾. En nuestro país no existe ninguna recomendación de las autoridades sanitarias a favor de la realización del cribado poblacional e individual del CaP⁽¹⁶⁾.

Se debe ofrecer el cribado individual a partir de los 40-45 años de edad a aquellos varones que tengan familiares de primer grado con antecedentes de CaP, sobre

todo si ha aparecido el cáncer en edades inferiores a los 60-65 años de edad^(1, 6). A los varones de raza afroamericana, a partir de los 45 años de edad^(1, 6).

No debe realizarse en varones con una expectativa de vida < 10-15 años y en varones cuya edad sea > 70-75 años^(6, 17).

El cribado del CaP, generalmente, se realiza mediante la determinación de los valores de PSA, que puede asociarse o no con la realización de tacto rectal (TR)⁽²⁾.

La aparición del PSA en 1970 y la generalización de su uso en la década de los 90 aumentaron el diagnóstico de CaP⁽¹⁸⁾. Parecía que el PSA era el elemento diagnóstico necesario para la detección precoz de esta patología. La realidad nos muestra la variabilidad de la sensibilidad y especificidad de esta prueba si la realizamos de forma aislada, así como la dificultad para conocer realmente cuántos pacientes con un PSA considerado normal presentan verdaderamente un CaP⁽¹⁴⁾.

En varones de 60 o más años de edad se acepta como valores normales de PSA los comprendidos entre 0 y 4 ng/ml. Hasta los 60 años se han considerado cifras de PSA dentro de la normalidad entre 0 y 3 ng/ml⁽¹⁴⁾.

La probabilidad de presentar CaP con valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml es del 30% y superior al 50% para valores superiores a 10 ng/ml⁽¹⁸⁾.

Algunos autores sugieren que la realización de TR, junto a la determinación del PSA, aumenta el número de diagnósticos de CaP. La sensibilidad y especificidad del TR aislado es baja⁽¹⁴⁾.

El TR solo capta un 10% de CaP en una fase inicial y su valor predictivo positivo (VPP) es del 40% en manos muy expertas⁽¹⁴⁾. Se ha sugerido, para suprimir la realización del TR, bajar las cifras de corte del PSA a 3 ng/ml⁽²⁾.

Si el PSA es superior al valor asignado en la realización de cribado, deberíamos añadir siempre la realización de ecografía transrectal y biopsia prostática⁽²⁾.

El PSA no es un marcador específico de cáncer, sino de órgano. Puede estar elevado en HBP, prostatitis, retención aguda de orina, otras infecciones del aparato urinario y situaciones tales como manipulación con catéter, biopsia prostática, posterior a relaciones sexuales o tras realización de TR⁽¹⁴⁾. Puede estar disminuido en varones que toman fármacos inhibidores de la enzima 5 alfa reductasa de la próstata y en varones encamados⁽¹⁴⁾.

Para evitar la iatrogenia y la realización de exploraciones no necesarias, durante la década de los 90 se han desarrollado otros parámetros del PSA válidos en valores de hasta 10 ng/ml (densidad PSA, velocidad PSA, PSA libre y PSA según edad)⁽¹⁵⁾.

De estos valores, el más usado es el PSA libre. Se considera como límite de normalidad si el porcentaje de PSA libre es superior al 20%. Si la fracción del PSA libre es inferior al 10%, el VPP es del 56%, y cuando es superior al 25%, el VPP baja al 8%, lo que indica que un PSA libre elevado no descarta la presencia de un CaP, aunque desciende mucho la probabilidad de que exista⁽¹⁴⁾.

A principios de la primera década del siglo **xxi** se empezó a cuestionar la eficacia del PSA como un instrumento eficaz en el cribado del CaP⁽¹⁸⁾. Se observó una incidencia progresiva de CaP en varones con PSA < 4 ng/ml, oscilando entre el 6% con cifras de PSA < 1 ng/ml a cerca del 25% con cifras de PSA entre 3 y 4 ng/ml⁽¹⁹⁾, aunque la mayoría de los CaP con estos valores de PSA son de bajo grado⁽¹⁹⁾.

La determinación sistemática del PSA es un procedimiento poco efectivo, no puede detectar si una persona tiene CaP, y además no nos sirve para distinguir entre el CaP que puede provocar la muerte y el que no⁽²⁰⁾, por lo que podríamos estar actuando activamente sobre neoplasias que nunca darían clínica y, por tanto, estar sobrediagnosticando una patología de la que no sabemos si mejoramos⁽¹⁴⁾.

En los últimos años se están generando avances para incrementar la especificidad del PSA centrándose en nuevos marcadores detectados en la orina tras masaje prostático, como PCA3 o la combinación de varios genes⁽¹⁸⁾, o la combinación de varias isoformas de PSA determinadas en suero, como el Phindex⁽¹⁸⁾.

La resonancia magnética multiparamétrica aporta avances importantes en la localización del CaP por imagen, que en un futuro permitirá que se realicen biopsias prostáticas dirigidas, que hará que se cambie el paradigma del cribado de CaP⁽¹⁸⁾.

¿Qué nos aportan los estudios clínicos sobre cribado del CaP?

Durante la última década se han publicado varios ensayos clínicos y metaanálisis con resultados variables y no siempre concluyentes⁽²⁾. Dos grandes estudios publicados en el año 2009^(21, 22) no han disipado del todo las dudas e incertidumbres que genera la realización o no de cribado de CaP en varones asintomáticos⁽¹³⁾.

En el estudio realizado en Estados Unidos, en la rama prostática del *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*(21), se aleatorizaron 76.693 hombres entre los años 1993 y 2001 de 55 a 74 años de edad (edad media 62 años) y sin antecedentes de cáncer.

No se han detectado diferencias en la mortalidad entre el grupo de cribado y el de control tras un cribado basado en PSA anual durante 6 años más TR anual durante 4 años. La mediana de seguimiento fue de 11,7 años.

Se detectaron 2.820 CaP en el grupo de cribado (7,3%) y 2.322 en el grupo de control (6%). Por CaP murieron 50 hombres en el grupo de cribado y 42 en el de control (RR: 1,13; IC95%: 0,75 a 1,70), aunque las diferencias no son significativas. El número de muertes totales fue ligeramente inferior en el grupo de cribado (RR: 0,97; IC95%: 0,93 a 1,01), igualmente sin diferencias significativas. En este estudio, en el grupo de control ha existido un elevado nivel de contaminación, ya que a más del 50% de los varones se les ha realizado alguna determinación de PSA durante el estudio.

En posteriores revisiones a los 13 años del estudio(23) se ha observado que no variaban estos porcentajes.

El estudio europeo *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSCP)*(22) se ha realizado en siete países europeos, entre ellos España, sobre un total de 182.160 hombres, de 50-74 años de edad (edad media 60 años), sin antecedentes de CaP; la gran mayoría de hombres incluidos en el estudio (162.243) tenía una edad comprendida entre los 55 y 69 años de edad. La periodicidad del cribado varió de unos países a otros entre 2-4 años y la media de seguimiento fue de 9 años. Se ha observado una disminución de muerte por CaP en un 20% (RR: 0,8; IC95%: 0,65 a 0,98). Se considera positivo el PSA > 3-4 ng/ml, encontrando hasta un 76% de falsos positivos. Se detectaron en el grupo de cribado 5.990 CaP (8,2%) y 4.307 en el grupo de control (4,8%). La diferencia absoluta entre los dos grupos es de 0,71 muertes por 1.000, lo que nos indica que 1.410 hombres han de ser estudiados; la diferencia de tumores detectados y tratados fue de 34 por 1.000, lo que significa que es necesario tratar a 48 varones con el fin de prevenir una muerte por CaP. Se estima un sobrediagnóstico del 50%. Los varones diagnosticados de CaP en el grupo de cribado presentaban un Gleason habitualmente < 7 y menos metástasis. La rama española de este estudio participó con más de 4.000 hombres, no apreciando mejora en la supervivencia por CaP entre el grupo de cribado y de control.

Tras 2 años más de seguimiento (11 años)⁽²⁴⁾, se aprecia una reducción de la mortalidad por CaP del 21%. La reducción en términos absolutos ha sido de 1,07 muertes por 1.000 hombres. El beneficio solo se apreció en el subgrupo de varones con edades comprendidas entre los 55 y 69 años de edad, no observándose esta mejora por igual en todos los países⁽²⁴⁾.

Los resultados de un estudio realizado en la ciudad sueca de Goteborg⁽²⁵⁾ sobre 20.000 pacientes varones, la mayor parte incluidos en el estudio ERSP, mostraron una reducción del 44% en el riesgo de muerte por CaP con el cribado en un periodo de seguimiento de 14 años. A largo plazo la mortalidad global es parecida entre el grupo de cribado y el de control, adelantándose en el grupo de cribado entre 5-10 años el diagnóstico de CaP.

Un metaanálisis realizado el año 2010⁽²⁶⁾ analiza diversos estudios, entre ellos el ERSCP y el PLCO. Los autores destacan que el cribado se asocia a un aumento del 46% de diagnóstico de CaP, fundamentalmente en fases precoces. No tiene impacto en los tumores de riesgo intermedio y avanzado. Genera un sobrediagnóstico del 29-56%.

No supone un impacto significativo ni en la mortalidad cáncer-específica ni en la global. El incremento en el diagnóstico no se traslada a un descenso en la mortalidad.

La Cochrane, en un metaanálisis del año 2013⁽²⁷⁾, analiza diversos estudios con 341.342 participantes de 45-80 años de edad sometidos a cribado durante periodos que oscilan de 7 a 20 años. Los resultados muestran que el cribado detecta más CaP (RR: 1,3; IC95%: 1,02 a 1,65) y en estadios más precoces (RR: 1,79; IC95%: 1,19 a 2,70), pero no tiene impacto sobre la mortalidad por CaP (RR: 1,00; IC95%: 0,86 a 1,17). No se observa una mejora en la supervivencia global (RR: 1,00; IC95%: 0,96 a 1,03). Consideran que los riesgos asociados al cribado son importantes, si se tiene en cuenta que muchas de las personas en las que se ha detectado una elevación del PSA no hubieran desarrollado ni síntomas ni complicaciones en relación con este cáncer a lo largo de su vida. Entre los riesgos destacan los asociados a:

- La biopsia (hemorragias, infección, dolor, ansiedad y efectos psicológicos de un resultado falsamente positivo).
- Al tratamiento quirúrgico y a la radiación (disfunción eréctil, incontinencia urinaria, síntomas urinarios).

Una revisión reciente publicada en JAMA(28), en relación al cribado con PSA, encuentra, con un nivel de evidencia B, en los hombres entre 55 y 69 años de edad con riesgo moderado, que, si tras la información por parte de su médico sobre los aspectos negativos y positivos de la prueba de PSA, estos mantienen su deseo de someterse al cribado, en este caso deberían realizarse la prueba de PSA.

Consideran que una estrategia que podría disminuir los efectos negativos del cribado sería la de:

- Realización del cribado bianual.
- Aumentar el umbral de PSA a valores más altos para realizar la biopsia.
- Fomentar el tratamiento conservador para los hombres que han sido diagnosticados de CaP.

Los riesgos de la radiación y el tratamiento quirúrgico se podrían mitigar, sobre todo en aquellos casos de CaP localizados. El 90% de estos CaP se tratan con cirugía o radioterapia.

En el CaP, antes de recomendar la generalización o no de su cribado, lo más prudente es esperar los resultados de los análisis adicionales de los distintos estudios que nos permitan una mejor cuantificación del balance beneficios/efectos adversos(29).

Conclusiones

- El cribado de CaP tiene limitaciones. Los datos de los estudios sugieren un beneficio moderado. Con el cribado disminuye ligeramente la mortalidad por CaP, sin que se modifique la tasa de mortalidad global(21-22, 26).
- No parece que exista una evidencia científica clara que justifique el cribado poblacional con PSA en pacientes asintomáticos debido al riesgo de efectos adversos secundarios (sobrediagnóstico y sobretratamiento)(1, 17, 20, 26, 27).
- El sobrediagnóstico y el sobretratamiento suponen curar CaP asintomáticos que nunca se habrían manifestado, deteriorando la calidad de vida(1, 2, 20).
- La mayoría de asociaciones médicas son reacias a la realización de cribado poblacional(1, 6, 17, 20).

- La realización de cribado del CaP en toda la población masculina española supondría unos costes no asumibles por el sistema sanitario^(1, 14).
- Puede estar justificado el diagnóstico precoz activo en pacientes varones con familiares de primer grado con antecedentes de CaP y en pacientes de raza afroamericana^(1, 6).
- Se puede valorar el diagnóstico precoz oportunista si el paciente lo solicita, circunscrito fundamentalmente a varones entre 55 y 69 años de edad y en pacientes con algún síntoma del tracto urinario^(24, 28).
- Si el paciente lo solicita, debemos informarle de los posibles beneficios y de las complicaciones que aparecen con la realización de las pruebas del cribado y posteriormente con el tratamiento^(1, 5, 6, 15).
- No debe ofrecerse en pacientes cuya expectativa de vida sea < 10-15 años^(1, 6, 17).

Bibliografía

1. Brenes FJ. Actividades preventivas en el hombre. Cáncer de próstata. En Ramírez D, Fernández de Cano N, De Santiago A. Actividades preventivas en la Consulta de Atención Primaria. SEMERGEN módulo 1. IMC, 2009; 196-204.
2. Brenes FJ. Cribado de cáncer de próstata. Cuándo se debe realizar. En Brenes FJ. Guía de prevención y manejo de la patología prostática en Atención Primaria. You and US SA, 2013; 101-12.
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. Actas Urol Esp 2013; 37(1):12-9.
4. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil Martín E, Barrero Candau R. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el periodo 1991-2005. Actas Urol Esp 2008; 32(2):184-9.
5. National Cancer Institute Prostate Cancer Screening 2014. <http://www.cancer.gov/cancer-topics/pdq/screening/prostate/HealthProfessional/page1/AllPages>. Consultado el 3 de mayo de 2014.
6. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014.
7. Kenfield SA, DuPre N, Richman EL, Meir J, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci EL. Mediterranean Diet and Prostate Cancer Risk and Mortality in the Health Professionals. Follow-up Study European Urology 2014; 65:887-94.

8. Kristal AR, Till C, Platz EA, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(4):638-46.
9. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306(14):1.549-56.
10. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 Feb 28; 297(8):842-57.
11. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med* 2013; 369:603-10.
12. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(13):1.192-202.
13. Segura-Benedicto A. Introducción sanitaria de los cribados: Impactos y consecuencias. Aspectos éticos. *Gac Sanit* 2006; 20(Supl. 1):88-95.
14. Brenes FJ. ¿Hay que recomendar cribado de cáncer de próstata en individuos asintomáticos? *Siete Días Médicos* 2007; 699(1):48-52.
15. Fernández de Sanmamed Santos MJ, Ballester Torrens M, Ariza González F, Casajuana-Brunet J. Grupo investigador DECIDIU-PSA. Comprensión de un documento que informa a los ciudadanos sobre los beneficios y los riesgos del cribado para el cáncer de próstata. Estudio mediante entrevistas semiestructuradas. *Revista Española de Salud Pública* 2007; 81(3):289-305.
16. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid junio 2013 (acceso enero 2015).
17. Moyer VA, US Preventive Services Task Force Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [epub ahead of print on May 21, 2012].
18. Hernández C, Morote J, Miñana B, Cózar JM. Papel del antígeno prostático específico ante las nuevas evidencias científicas. *Actas Urol Esp* 2013; 37(6):324-9.
19. Thompson IM, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 22; 350:2.239-46.
20. Marzo M, Nuin MA, Vela C. Recomendaciones en contra del cribado de cáncer de próstata con antígeno prostático específico. *Aten Primaria* 2012; 44(7):377-8.
21. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1.310-9.
22. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study (ERSPC). *N Engl J Med* 2009; 360:1.320-8.

23. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al., en representación del PLCO Project Team. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:125-32.
24. Schröder F, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-90.
25. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:725-32.
26. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341:c4543.
27. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan; 1:CD004720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>.
28. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 2014; 311(11):1.143-9.
29. Thompson IM, Tangen CM. Prostate Cancer-Uncertainty and a Way Forward. *New England Journal of Medicine* 2012 Jul 18; 367(3):270-1.

Biopsia prostática: indicaciones actuales y recomendaciones

Dr. José Manuel Cózar Olmo

Presidente de la AEU. Jefe de Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Dr. Fernando Vázquez Alonso

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Durante las últimas 3 décadas, la sistematización de la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y de la realización de la biopsia prostática ecodirigida ha cambiado radicalmente el diagnóstico del cáncer de próstata. Desde su introducción, la biopsia prostática ha sido y continúa siendo objeto de debate. Es trascendental establecer una indicación precisa de la biopsia, así como un modo de realizarla suficientemente sensible con un porcentaje aceptable de complicaciones. Si la biopsia selectiva de los nódulos sospechosos bajo control ecográfico triplicó las cifras de detección de este tumor, la biopsia al azar de ambos lóbulos prostáticos ha permitido alcanzar tasas de detección superiores⁽¹⁾.

Anatómicamente se acepta la descripción de McNeal⁽²⁾, quien divide a la próstata en cuatro zonas (figuras 1 y 2):

- 1. Anterior.** No participa de la patología de la próstata. Es de naturaleza fibromuscular y no contiene glándulas.
- 2. Periférica o perineal.** Su origen embriológico es endodérmico. Es una zona con un gran componente glandular y poco estromal. Forma el 70% de la glándula prostática y sus glándulas drenan por debajo del utrículo prostático y de los conductos eyaculadores. Suele ser la zona más afectada por la prostatitis y el adenocarcinoma de próstata (70-80%).
- 3. Transicional y periuretral.** Su origen embriológico es mesodérmico, representa el 5% de la próstata y se sitúa rodeando a la uretra prostática. Es la zona de más afectación por hiperplasia benigna de próstata (HBP).
- 4. Central.** Representa el 25% de la próstata y se ve afectada por un 10% de los adenocarcinomas de próstata.

Figura 1. Zona de McNeal

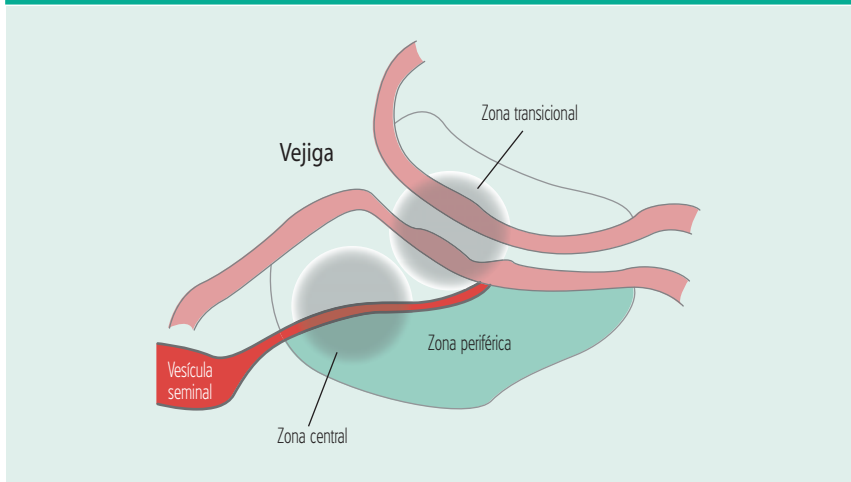
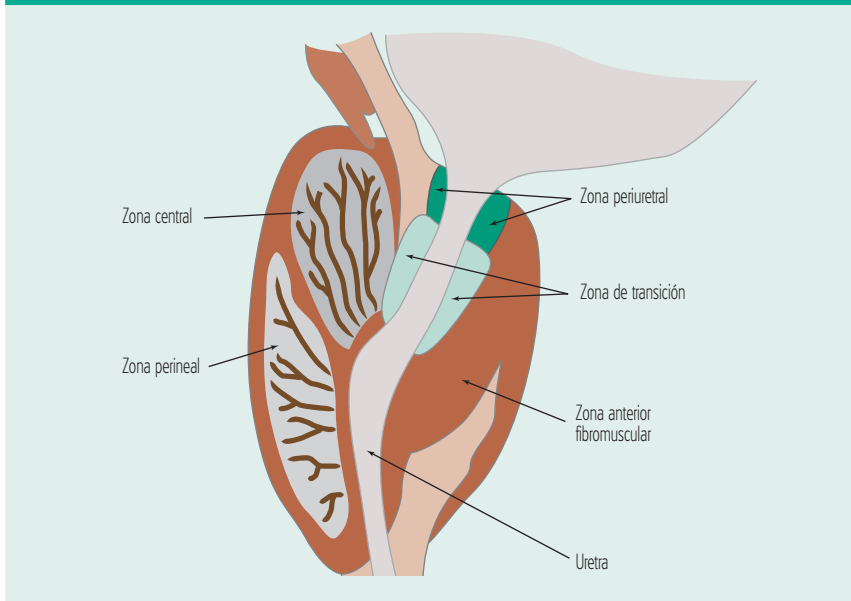


Figura 2. Corte sagital de la próstata



Es usual que a partir de los 30-40 años de edad comiencen a aparecer focos de hiperplasia en el tejido glandular y fibromuscular, de preferencia en la zona periuretral y transicional. Tales focos son los responsables de la obstrucción al flujo urinario, en especial cuando se desarrollan en el espesor del lóbulo medio de la glándula.

La porción posterior de la próstata descansa sobre el recto y es posible palparla mediante tacto rectal, más aún si se encuentra aumentada de tamaño.

Las principales herramientas de las que disponemos para sospechar un cáncer de próstata son el tacto rectal y los niveles séricos de PSA. El diagnóstico definitivo se determinará según los hallazgos del examen anatomopatológico en la biopsia prostática⁽³⁾.

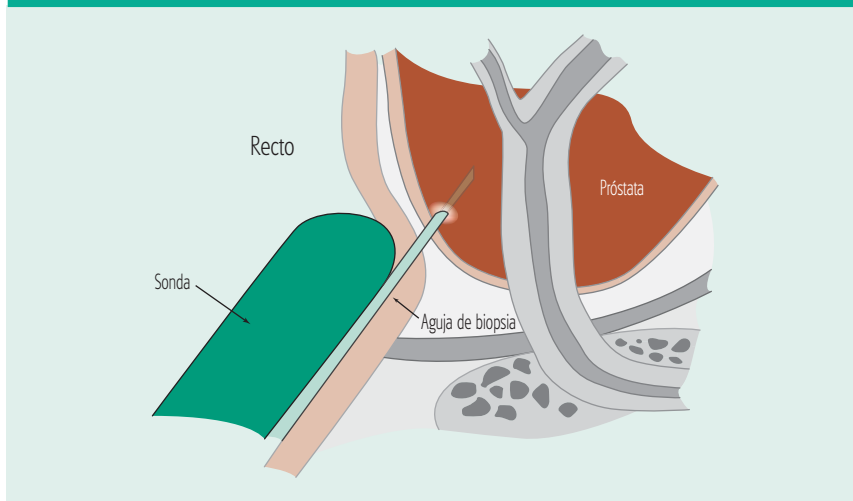
Tacto rectal

La mayor parte de los cánceres de próstata asientan sobre la zona periférica y pueden ser detectados mediante tacto rectal cuando el volumen tumoral alcanza 0,2 ml. En la actualidad se estima que en el 18% de los casos de cáncer de próstata, se llega al diagnóstico únicamente por tacto rectal, independientemente de las cifras de PSA. De hecho, se estima que un tacto rectal sospechoso con cifras de PSA superiores a 2 ng/ml tiene un valor predictivo positivo de 5-30%^(4, 5).

Por tanto, la existencia de un tacto rectal sospechoso representa una clara indicación de biopsia prostática en todas las guías de práctica clínica; de hecho, se considera que un tacto rectal sospechoso es un predictor de cáncer de próstata más agresivo.

¿Cómo realizar la biopsia prostática?

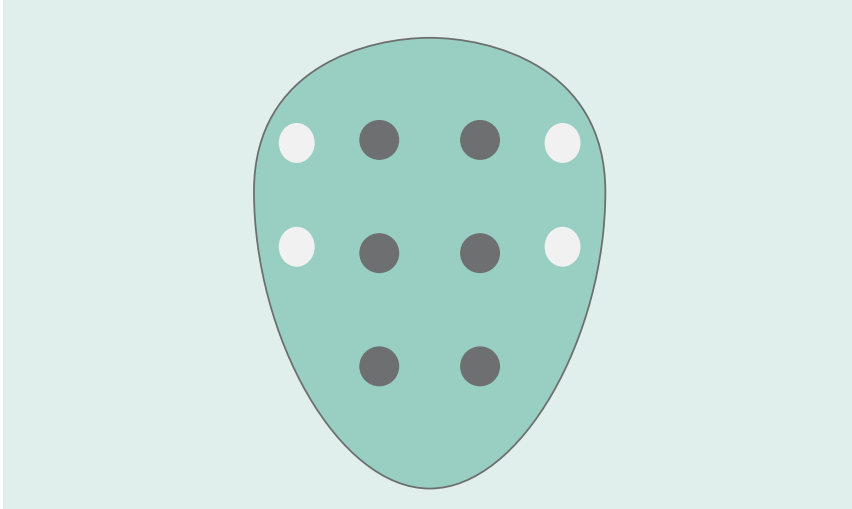
Actualmente se considera la biopsia prostática guiada por ecografía como el método estándar. La mayoría de los urólogos la realizan por vía transrectal (figura 3), aunque algunos prefieren realizarla por vía perineal, pudiendo ser esta última vía una alternativa útil en situaciones especiales, como, por ejemplo, ante una amputación perineal. El índice de detección de cáncer de próstata por vía perineal es comparable al de la vía transrectal⁽⁶⁾.

Figura 3. Biopsia prostática transrectal ecodirigida

Los cilindros de la biopsia se deben tomar lo más posterior y lateralmente como sea posible de la zona periférica prostática. De manera adicional, se pueden tomar más cilindros de las zonas sospechosas detectadas en el tacto rectal o en la ecografía transrectal⁽¹⁾. La biopsia de la zona transicional en la primera biopsia proporciona unas tasas de detección muy bajas, por lo que solo se deberían tomar muestras de esta en las biopsias de repetición⁽⁷⁾.

En 1989, Hodge cols. publicaron su técnica de biopsia sextante en pacientes con tacto rectal normal con un rendimiento diagnóstico claramente superior al obtenido hasta entonces con otros procedimientos. Estos autores consideraron obtener tres cilindros de cada lóbulo con 1 cm de separación a una distancia equidistante entre el borde externo y la línea media⁽⁸⁾. Este modelo, que alcanzó una gran difusión durante décadas pasadas, hoy está en desuso.

Actualmente, las biopsias sextantes clásicas no se consideran adecuadas, debido a que en ningún caso alcanzan una sensibilidad superior al 80%, por lo que hoy en día, la mayoría de autores, guías clínicas y algoritmos de diagnóstico **recomiendan tomar al menos ocho muestras, siendo 10 el número de cilindros el más adecuado**⁽³⁾ (figura 4); de hecho, el tomar más de 12 muestras no se ha demostrado que sea más concluyente⁽⁹⁾.

Figura 4. Biopsia prostática con 10 cilindros

Las indicaciones para biopsiar las vesículas seminales para completar el estadiaje están pobremente definidas. Ante niveles de PSA > 15-20 ng/ml, el riesgo de afectación de vesículas seminales podría ser de 20-25%, pero su biopsia solo podría ser útil si esto va a tener implicaciones en el tratamiento posterior, cuando se plantee una cirugía radical o una radioterapia con intención curativa.

Se recomienda una profilaxis antibiótica previa a la biopsia, pudiendo ser oral o intravenosa. La dosis óptima y la duración del tratamiento son variables. El antibiótico de elección está representado por las quinolonas, siendo el ciprofloxacino superior al ofloxacino, aunque hay que tener en cuenta que en los últimos años han aumentado las resistencias a las quinolonas, asociándose este hecho a un incremento de las complicaciones infecciosas graves tras la biopsia.

La anestesia recomendada durante la biopsia es la local, siendo el bloqueo periprostático ecodirigido el método anestésico de elección, pudiendo inyectar el anestésico en la zona basal o en la apical; la instilación intrarrectal del anestésico local ha demostrado ser claramente inferior que la infiltración periprostática⁽³⁾.

El uso de enemas rectales es controvertido, no quedando claro si reducen o no la probabilidad de infección posterior. Es posible que reduzca la carga bacteriana en el recto y que mejore la calidad de la imagen al vaciar la ampolla rectal; debido a estos dos motivos y a la inocuidad del enema, en la gran mayoría de los pacientes se emplean^(1, 10).

Criterios de repetición de biopsia prostática

Uno de los aspectos más controvertidos es cuándo repetir la biopsia y cuántas veces se debe repetir. Las indicaciones para repetir una biopsia son⁽³⁾:

- Elevación de PSA o persistencia de PSA elevado.
- Tacto rectal sospechoso.
- Proliferación acinar atípica pequeña.
- Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) extensa.

La PIN de alto grado de manera aislada ya no se considera una indicación para repetir la biopsia. Hemos de tener presente que si bien la rentabilidad de la segunda biopsia es aceptable, en general, a partir de esta la utilidad de repetir la biopsia es muy baja, pues no existirá cáncer, o si lo hubiese, la carga tumoral sería tan baja que no tendría trascendencia clínica^(1, 3). La frecuencia de cáncer detectado en re-biopsias es muy variable en la bibliografía, siendo un hallazgo común el descenso progresivo en el porcentaje de cánceres diagnosticados a medida que se realizan más biopsias; también se ha descrito una menor agresividad a partir de la tercera biopsia⁽¹⁾.

Si a pesar de las biopsias prostáticas de repetición, sigue persistiendo la sospecha clínica de cáncer de próstata, se podría utilizar la resonancia magnética para investigar la posibilidad de un cáncer prostático en la zona anterior, seguido de una biopsia de la zona sospechosa guiada por resonancia o por ecografía transrectal⁽¹¹⁾. El uso de la resección transuretral prostática con intención diagnóstica tras biopsias prostáticas negativas se considera una herramienta pobre para la detección del cáncer⁽¹²⁾.

La incidencia de cáncer de próstata detectado mediante las biopsias de repetición por saturación (definidas como aquellas en las que se realizan más de 20 cilindros) está entre el 30 y el 43%, aunque va a depender del número de cilindros realizados en las biopsias previas, siendo el principal inconveniente el riesgo de retención aguda de orina, estimado en un 10%⁽¹³⁾.

Complicaciones de la biopsia prostática

Las complicaciones más frecuentes incluyen la hematuria y la hemospermia⁽³⁾ (tabla 1). Las complicaciones infecciosas graves tras el procedimiento transcurren

en menos del 1% de los casos, aunque, como ya hemos comentado anteriormente, su índice está aumentando como consecuencia de la resistencia a las quinolonas.

Tabla 1. Complicaciones de la biopsia prostática

Complicaciones	Porcentaje (%)
Hemospermia	37,4
Hematuria > 1 día	14,5
Sangrado rectal < 2 días	2,2
Prostatitis	1
Fiebre > 38,5 °C	0,8
Epididimitis	0,7
Sangrado rectal > 2 días y/o con requerimiento de cirugía	0,7
Retención urinaria	0,2
Otras (con hospitalización)	0,3

En pacientes que tomen dosis bajas de antiagregantes, no es preciso suspender la antiagregación, sí en los casos de pacientes anticoagulados⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

- **La biopsia prostática es el método de elección** del diagnóstico del cáncer de próstata.
- **Está indicada ante:**
 - a) Un tacto rectal sospechoso y/o
 - b) niveles de PSA > 10 ng/ml, o
 - c) nivel de PSA esté entre 4-10 ng/ml y el cociente PSA libre/total sea < 20%.
- Se debe **minimizar el número de biopsias innecesarias**, y disminuir así las complicaciones asociadas al procedimiento, y colaborar con la sostenibilidad del Sistema Sanitario.
- **La biopsia prostática se debe realizar ecodirigida**, tomando muestras de la zona periférica bajo anestesia local y con profilaxis antibiótica, siendo 10 el número de cilindros más recomendado.

- Se debe repetir la biopsia:
 - a) Si el tacto rectal sigue siendo sospechoso y/o
 - b) el PSA se mantiene elevado, o
 - c) cuando se identifique una hiperplasia acinar atípica o una PIN de alto grado extensa en la primera biopsia.

Bibliografía

1. Mayayo T, Rodríguez-Patrón R. La biopsia prostática: ¿cuándo y cómo? En: Angulo J, Leyva O, editores. Cáncer de próstata. Madrid: Luzán 5 S.A. de Ediciones, 2007; 127-37.
2. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer 1969; 23(1):24-34.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012.
4. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology 2007; 70(6):1.117-20.
5. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. EurUrol 2008; 54(3):581-8.
6. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. Urology 2008; 71(2):191-5.
7. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening Project. Eur Urol 2005; 48 (6):916-21.
8. Hodge KK, McNeal JE, TerrisMK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71-4.
9. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006; 175(5):1.605-12.
10. Davis M, Sofer M, Kim SS, et al. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. J Urol 2002; 167:566-70.
11. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Eur Radiol 2009; 19(2):470-80.
12. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology 2003; 62(5):883-7.
13. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol 2006; 176(4 Pt. 1):1.376-81.
14. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. Urology 2007; 70(3):501-55.

Estadaje del cáncer de próstata

Dr. José Manuel Cózar Olmo

Presidente de la AEU. Jefe de Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Dr. Fernando Vázquez Alonso

Médico Adjunto. Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Definición de estadio local T

ECOGRAFÍA

La ecografía transrectal es el método de imagen más comúnmente utilizado para visualizar la próstata. Sin embargo, solo el 60% de los tumores son visibles por ecografía transrectal, siendo el resto indetectables debido a su isoecogenicidad. De hecho, los estudios demuestran que la ecografía transrectal no es superior que el tacto rectal para predecir el tumor de próstata organoconfinado, aunque la combinación del tacto rectal y la ecografía transrectal puede detectar cánceres de próstata con afectación extracapsular con más precisión que cualquier método por sí solo (nivel de evidencia 3; grado de recomendación A)⁽¹⁾.

Se están incorporando mejoras técnicas a la ecografía convencional, como la ecografía transrectal tridimensional, que persigue mejorar la precisión de la estadificación de las técnicas bidimensionales, o la ecografía *doppler* o el uso de contrastes; a pesar de estos adelantos tecnológicos en la ecografía, son técnicas que siguen siendo muy operador-dependiente y no son capaces de diferenciar tumores organoconfinados de tumores con extensión extracapsular con la suficiente precisión como para ser recomendados de manera rutinaria.

RNM MULTIPARAMÉTRICA

La resonancia magnética (RNM) es una prueba con una baja sensibilidad para detectar la extensión extracapsular o la infiltración de las vesículas seminales del cáncer de próstata. De manera global, la precisión de la RNM para distinguir entre cáncer de próstata organoconfinado y extensión extracapsular es del 50-85% en la mayoría de los estudios; estos pobres resultados se deben a la escasa capacidad de la RNM para detectar la extensión extracapsular microscópica, mejorando la capacidad diagnóstica en casos de afectación extracapsular extensa.

El uso de la bobina endorrectal mejora la exactitud en la estadificación del cáncer de próstata, y la utilización de contraste dinámico también podría hacerlo.

Aunque los resultados de la estadificación local con la RNM no son perfectos, se puede mejorar la predicción del estadio local combinándolos con los datos clínicos.

Dada la baja sensibilidad para detectar invasión extracapsular microscópica, la RNM no se recomienda en la estadificación local de pacientes de bajo riesgo, pero podría ser útil en pacientes seleccionados de riesgo intermedio o alto riesgo y solo si los resultados pudieran cambiar el manejo del paciente (nivel de evidencia 2b; grado de recomendación A)(1).

Definición de estadiaje ganglionar N

Tanto la tomografía computarizada (TC) abdominal como la RNM evalúan indirectamente la invasión ganglionar mediante la medición del diámetro del ganglio linfático. Como consecuencia, la sensibilidad es baja y la invasión microscópica no puede ser detectada.

La tasa de detección es $< 1\%$ en pacientes con una puntuación de Gleason < 8 , antígeno prostático específico (PSA) < 20 ng/ml o con enfermedad clínicamente localizada, por lo que solo se recomienda su utilización en pacientes con cáncer de alto riesgo(1).

Definición de estadiaje metastásico M

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

El valor diagnóstico de la gammagrafía ósea es altamente dependiente del nivel de PSA, estando también influenciado por el estadio clínico y por la puntuación de Gleason.

La mayoría de los autores no recomiendan la realización sistemática de gammagrafía ósea en pacientes asintomáticos, a no ser que el PSA sea > 10 ng/ml o incluso > 20 ng/ml, o en caso de puntuación de Gleason > 8 o estadio clínico $> T3$.

Sí se debería realizar en pacientes con síntomas sospechosos, independientemente del nivel de PSA, puntuación de Gleason o estadio clínico.

Por tanto, se puede recomendar la gammagrafía ósea en pacientes asintomáticos si el nivel de PSA es mayor de 10 ng/ml o Gleason igual o mayor de 8 o estadio local igual o mayor de T3 (nivel de evidencia 2b; grado de recomendación A), o en pacientes con síntomas (nivel de evidencia 3; grado de recomendación A)⁽¹⁾.

PET/TC

La tomografía por emisión de positrones (PET)/TC con fluorocolina o carbonocolina tiene una buena especificidad para la detección de metástasis ganglionares y una sensibilidad baja-moderada. El 11C-colina PET/TC parece ligeramente menos sensible que la gammagrafía ósea convencional para la detección de metástasis óseas, pero su especificidad es mayor y se identifican menos lesiones indeterminadas. Sin embargo, la sustitución de la gammagrafía ósea convencional por el PET/TC colina todavía no se puede recomendar, quedando pendiente de demostrar su coste-efectividad.

RNM

La RNM de difusión de cuerpo entero y la RNM axial de columna vertebral y zona pélvica son más sensibles que la gammagrafía ósea y que la radiografía simple, y tan eficaz como el 11C-colina PET/TC en la detección de metástasis óseas en pacientes con alto riesgo de cáncer de próstata. Sin embargo, su sensibilidad es baja para la detección de metástasis ganglionares en pacientes de alto riesgo.

Como ocurre con el PET/TC, está por demostrar la coste-efectividad de la RNM para detectar metástasis.

Clasificación del cáncer de próstata⁽²⁾

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico, o su riesgo.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL RIESGO

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Clasificación TNM**T: Tumor primario***

- Tx No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
- T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
- T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
- T1b Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).
- T2 Tumor confinado en la próstata.
- T2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
- T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
- T2c El tumor abarca ambos lóbulos.
- T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
- T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
- T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.
- T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

N: Ganglios linfáticos regionales**

- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M: Metástasis a distancia

- Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
- M1a Ganglio/s linfático/s no regionales.
- M1b Hueso/s.
- M1c Otra/s localización/es.

* Adenocarcinoma de próstata.

** Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor (fundamentalmente, ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas).

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en estadios clínicos localizados o localmente avanzados pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason.

Clasificación de D'Amico^(3, 4):

- Bajo riesgo: cT1-cT2a y Gleason < 7 y PSA ≤ 10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b o Gleason = 7 o (PSA > 10 y ≤ 20 ng/ml).
- Alto riesgo: cT2c o PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7.

Bibliografía

1. Guías Europeas de Urología 2014.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS nº 2006/02.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11):969-74.
4. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2002; 20(23):4.567-73.

Seguimiento activo y terapia focal

Dr. Bernardino Miñana López

*Vocal de Actividades Científicas de la AEU. Servicio de Urología.
Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia*

Sobrediagnóstico y sobretratamiento

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad cuya incidencia es edad-dependiente. Como consecuencia del incremento de la esperanza de vida y de la práctica habitual de un cribaje oportunista, realizado tanto en las consultas de Atención Primaria como en las de urología, su incidencia va en aumento, convirtiéndose en el tumor más diagnosticado en varones en buena parte de los países occidentales⁽¹⁾.

Hoy en día, casi 9 de cada 10 casos se diagnostican en estadios localizados, siendo el 42% de bajo riesgo y el 26% de riesgo intermedio⁽²⁾. Un paciente de riesgo bajo e intermedio tiene una baja probabilidad de morir por CaP, especialmente si el tumor está bien diferenciado (Gleason ≤ 6), que es la situación más frecuente⁽³⁾. Dado que la edad media al diagnóstico es de alrededor de 70 años, su relativamente larga historia natural y que a partir de dicha edad compite con otras causas de fallecimiento, cuando se aproxima esta situación desde un punto de vista poblacional se pone de manifiesto que un número significativo de pacientes no necesitarían haber sido diagnosticados y tampoco tratados.

El estudio de cribaje poblacional europeo (ERSPC) demostró que se necesita cribar a 1.410 varones y diagnosticar y tratar a 48 para evitar una muerte por CaP en un intervalo de 9 años⁽⁴⁾. El *sobretratamiento* no sería un gran problema si dicho tratamiento fuese coste-efectivo y asociado a una baja tasa de efectos secundarios a la vez que elimina la enfermedad potencialmente de alto riesgo, pero no es el caso. En la actualidad, con los tratamientos radicales podemos esperar entre un 30-90% de disfunción eréctil, un 5-20% de incontinencia y un 5-20% de toxicidad rectal⁽⁵⁾.

El problema esencial radica en que los médicos no tratamos a poblaciones sino a pacientes concretos, y es muy difícil de predecir con la certeza suficiente tanto su esperanza de vida como la agresividad real del tumor.

Por ello, se hace imprescindible distinguir entre sobrediagnóstico y sobretratamiento, que no deben ir asociados necesariamente. Si pudiésemos evitar el tratamiento en aquellos pacientes en los que el tumor nunca comprometerá su esperanza de vida (ni la calidad de vida por el desarrollo de síntomas locales o a distancia) limitaríamos el sobretratamiento. Este es el fundamento del seguimiento activo (SA). Un paso más adelante supone poder tratar focalmente, de forma conservadora, con una morbilidad mínima y a un coste asumible, aquellos tumores de bajo riesgo e intermedio que puedan ser identificados y localizados de forma fiable, evitando así la morbilidad asociada a los tratamientos radicales en aquellos pacientes en los que el tumor merece la pena ser tratado. En esto consiste la terapia focal (TF), que ocuparía, por tanto, un lugar entre el seguimiento activo y los tratamientos radicales^(6, 7).

Seguimiento activo

Consiste en ofrecer a los pacientes diagnosticados de un CaP de pronóstico favorable un abordaje inicialmente conservador, con un seguimiento cercano y procediendo a tratar solo a aquellos que a lo largo del seguimiento se reclasifican a un grupo de mayor riesgo o el paciente lo solicita.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los candidatos serían pacientes con tumores de bajo riesgo e intermedio. Aquellos de muy bajo riesgo serían los que cumplen los criterios definidos retrospectivamente por Epstein: Gleason 6, densidad de PSA $< 0,15$, un máximo de 2 cilindros afectados y ninguno con afectación mayor al 50% o de 3 mm de longitud. Los de riesgo intermedio serían aquellos Gleason 6 con PSA < 10 y que no cumplan los criterios anteriores. Algunos asumen que los Gleason 7, sobre todo en los que el patrón 4 es minoritario ($< 10\%$), podrían ser candidatos apropiados⁽⁸⁾ (tabla 1).

Aunque la edad no es considerada como un factor a tener en cuenta, no está demostrado que un tumor de esas características diagnosticado en pacientes entre los 50-65 años sea realmente indolente si sobreviven lo que se espera para su edad. Por tanto, la afirmación de que los tumores Gleason 6 son clínicamente indolentes debería ser considerada en relación a la esperanza de vida de los pacientes. Una cohorte de pacientes suecos con CaP no tratado seguidos durante más de 30 años ha puesto de manifiesto que aquellos de alto grado fallecerán antes de 10 años y que los de bajo grado experimentan una progresión a metástasis y una mortalidad a largo plazo del 13%⁽⁹⁾.

Tabla 1. Criterios de inclusión en programa de seguimiento activo

Bioquímicos	Antígeno prostático específico (PSA) < 10 (PSA < 15) Densidad PSA < 0,15
Histopatológicos	Gleason 6. Gleason 7 (3 + 4) ≤ 2 cilindros afectados Ningún cilindro afecto en > 50% Ningún cilindro afecto en > 3 mm
Estadio	T1c-T2a

Muy probablemente, los protocolos en el futuro incluyan la evaluación comparativa de la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) complementada con marcadores séricos (isoformas de PSA) o urinarios (PCA3) como criterio de selección y evaluación durante el seguimiento⁽¹⁰⁾.

SEGUIMIENTO

El seguimiento se basa en la determinación frecuente del PSA y tacto rectal, junto a la repetición periódica de biopsias prostáticas.

No existe un criterio uniforme sobre cómo seguir a estos pacientes. El objetivo es detectar precozmente la progresión para proponer un tratamiento con intención curativa. Aunque existe cierta heterogeneidad en los criterios concretos de los diferentes grupos para definir la progresión, conceptualmente se correspondería con el incremento del PSA en el tiempo, con la detección de un mayor grado o volumen tumoral en la biopsia de seguimiento o con la aparición de cambios en la exploración física, tales como la evolución a tumor palpable, aunque esta última situación es más académica que real.

La mayor parte de los grupos repiten el PSA cada 3-6 meses, recomendando tratamiento cuando el tiempo de duplicación es inferior a 2-3 años o la velocidad de PSA mayor a 1-2 ng/ml/año. No obstante, en algunas series se ha observado una falta de correlación entre la cinética de PSA y los resultados histopatológicos de las biopsias de seguimiento. Ello hace que habitualmente

los cambios en el PSA por sí mismos conduzcan a adelantar la biopsia de seguimiento. Una progresión de PSA sin progresión de grado puede ser causa de tratamiento y viceversa.

El tacto rectal se repite, en la mayor parte de los casos, cada 3-6 meses, acompañando a la evaluación del PSA.

Por lo general, se suelen llevar a cabo biopsias de seguimiento anualmente los primeros 2 años para, posteriormente, espaciarlas cada 2-3 años si el PSA no sugiere un adelanto⁽¹¹⁾.

RESULTADOS

Los resultados de la primera biopsia confirmadora de seguimiento muestran progresión de grado en el 2,5-28% e incremento del número de cilindros afectados en el 1,5-22%⁽¹²⁾. Esta circunstancia, añadida a un incremento de la cinética del PSA o a la voluntad expresada del paciente, hace que alrededor de 1 de cada 3 pacientes reciban tratamiento radical con un seguimiento medio de 2,5 años. Los criterios de progresión y tratamiento habitualmente considerados se presentan en la tabla 2. El principal determinante del tratamiento debido a progresión en la mayoría de las series es el histopatológico.

Tabla 2. Criterios de progresión y tratamiento en programas de seguimiento activo	
Bioquímicos	Tiempo de duplicación de PSA (TDPSA) < 2-3 años
	Velocidad de PSA (VPSA) > 1-2 ng/ml/año
Histopatológicos	Presencia de patrón de Gleason 4 significativo
	> 2 cilindros afectados
	Afectación de cilindro en > 50%
Estadio	Afectación de cilindro en > 3 mm
	Paso de tumor no palpable a palpable

La mortalidad causa-específica es muy baja en todas las series y suele ser menor del 1 y 3% a los 5 y 10 años, respectivamente. Los escasos fallecimientos por tumor

suelen ser pacientes con Gleason 7 en la biopsia de seguimiento y con un tiempo de duplicación de PSA corto, inferior a 1,6 años.

El tiempo promedio hasta la progresión, es decir, el tiempo medio de demora de un tratamiento radical, es de 4,5 años⁽¹³⁾. Diversos factores se han correlacionado con el mayor riesgo de progresión, sobre todo, el número de cilindros afectados en la biopsia diagnóstica inicial (2 cilindros frente a 1) o en la primera biopsia de control, así como la densidad de PSA^(13, 14). La última actualización del estudio PRIAS, el que más pacientes con SA ha incluido, con alrededor de 2.500, a un seguimiento medio de 1,6 años, muestra un porcentaje de reclasificación, es decir, de criterios de tratamiento, del 28%, con un 21% de pacientes tratados⁽¹⁴⁾.

Un subanálisis de un subgrupo de pacientes del ERSPC que cumplieran criterios de seguimiento activo y fueron manejados de forma conservadora pone de manifiesto una estimación de supervivencia causa-específica a 10 años del 100%, en contraste con una supervivencia global del 77%. A los 10 años, la probabilidad de continuar en SA sin haber sido tratado sería del 43%⁽¹⁵⁾.

LIMITACIONES

En última instancia, el SA se fundamenta en la imposibilidad de predecir con certeza la progresión en un paciente concreto en el que a priori asumimos un riesgo bajo y, por ello, se deja sin tratar inicialmente, confiando en que nunca se llegará tarde si se hiciese necesario tratarlo en un futuro. Esa incertidumbre de fondo determina sus limitaciones.

La insuficiencia de los métodos diagnósticos actuales para clasificar a un paciente en grupos de riesgo con la suficiente precisión y seguridad es el elemento crítico. Se estima que alrededor de un 30% de los pacientes considerados de bajo riesgo ($\text{PSA} < 10$ y $\text{Gleason} \leq 6$) están infragraduados, es decir, son portadores realmente de tumores de mayor grado y, por tanto, de mayor agresividad. De los pacientes que se clasifican como de bajo riesgo según la clasificación de D'Amico, alrededor del 40% tiene un Gleason score mayor de 6 ($32\% \geq 7$ y $3\% > 8$). Cuando se consideran los criterios de Epstein, la infragraduación es del 34% ($29\% \text{ Gleason} \geq 7$ y $2\% \text{ Gleason} \geq 8$)⁽¹⁶⁾. Ninguna variable clínica en estudios multivariantes puede predecir cuáles están infragraduados. Es probable que una proporción significativa de los varones que "progresan" en los 5 años lo hagan no debido a una verdadera progresión, sino más bien a la baja precisión de las biopsias transrectales en la determinación de la carga tumoral basal (número de cilindros afectados y longitud afectada) y el grado tumoral de Gleason⁽¹⁷⁾. Por ello, la

información procedente de una biopsia aislada podría ser insuficiente para incluir a un paciente en un programa de SA. Es probable que en el futuro próximo la combinación de la información proporcionada por la RMNmp junto a biopsias de mayor calidad, bien por ser dirigidas a las áreas sospechosas en la RMN o bien por ser obtenidas con un mejor muestreo utilizando una plantilla transperineal de braquiterapia, puedan mejorar significativamente la fiabilidad de la información y, con ello, de la clasificación de los pacientes⁽¹⁸⁾.

Otra posible limitación se relacionaría con cierta información que sugiere que los pacientes incrementan su nivel de ansiedad durante ese periodo de seguimiento, aunque este no es un hallazgo universal⁽¹⁹⁻²²⁾. Esto puede ser debido al tipo de atención sanitaria que se presta, ya que la ansiedad parece menor en los países europeos con sistemas nacionales de salud de cobertura universal pública. Parece que aquellos pacientes que carecen de una pareja que les apoye y los que presentan algún tipo de trastorno mental previo podrían ser los más susceptibles a presentar ansiedad⁽²³⁾.

Por último, datos publicados por el grupo de Toronto, han demostrado que los hombres que progresan y son sometidos a tratamiento radical tienen un mayor riesgo de fracaso bioquímico⁽²⁴⁾.

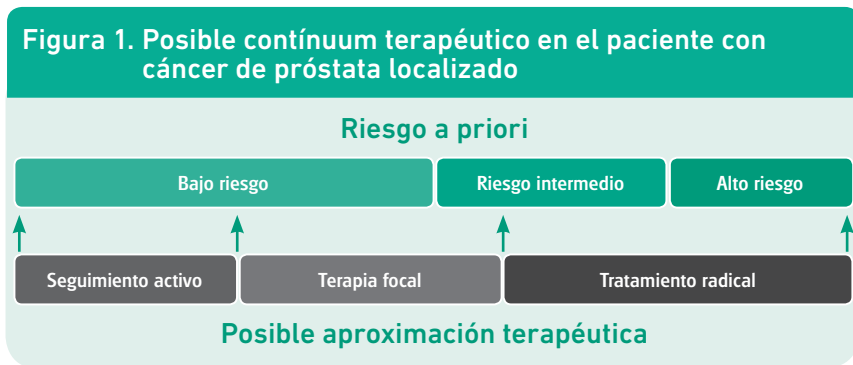
Terapia focal

Los pacientes con CaP localizado se enfrentan a la difícil situación de elegir, en el ámbito de decisiones compartidas con su médico, entre el SA y los tratamientos radicales. Los últimos proporcionan las máximas garantías de control de la enfermedad, pero con riesgo significativo de provocar efectos secundarios. La TF es una estrategia que podría complementar las actuales posibilidades de elección a través de la ablación selectiva del cáncer significativo, a la vez que se preservan las funciones comprometidas por los tratamientos radicales y monitorizando el tejido benigno o el cáncer insignificante no tratado. Este cambio de paradigma en el CaP sería similar a los llevados a cabo en otros tumores sólidos de otros órganos, como la mama, el riñón, el hígado o el pulmón, con la finalidad de preservar tejido y funcionalidad.

Esta forma de tratamiento está todavía en fase de desarrollo conceptual y operativo y es considerada como experimental en las *Guías de Práctica Clínica de la Asociación Europea de Urología*⁽⁷⁾.

EL LUGAR TEÓRICO DE LA TERAPIA FOCAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los atributos exigibles a un tratamiento que aportase beneficio a pacientes que se enfrentan al dilema descrito anteriormente incluirían que compartiese los aspectos positivos del SA a la vez que se equipara (o se acercara tanto como para ser indistinguible) al control oncológico proporcionado por los tratamientos radicales, disminuyendo así las limitaciones inherentes al SA. No obstante, no se trata de contraponer las diferentes opciones de manejo aquí consideradas, sino que, por el contrario, el consenso se aproximará a considerar las tres estrategias como un continuo posible dentro del proceso terapéutico del CaP⁽²⁵⁾ (figura 1).



Así, podrían distinguirse los siguientes posicionamientos de la TF:

La TF como alternativa al SA en pacientes de bajo riesgo

El argumento para aplicar la TF en pacientes candidatos a SA sería doble: por un lado, reducir la potencial morbilidad psicológica asociada a los varones no tratados al ofrecerles alguna forma de tratamiento; por otro lado, reducir el riesgo de progresión y/o tasa de reclasificación que afecta a alrededor de un tercio de pacientes que requieren intervención en 5 años.

Los argumentos contra la TF en los varones candidatos a SA se fundamentan en que cualquier tratamiento en estos pacientes, por mínimamente invasivo que sea, puede considerarse un sobretratamiento, con sus efectos secundarios, por pequeños que puedan ser. El resultado sería que dos tercios evitarían cualquier tipo de tratamiento a corto-medio plazo. Sin embargo, el SA no está exento de

efectos secundarios. Al someterse a biopsias cada 1-2 años, los riesgos infecciosos y de sepsis, con el consiguiente ingreso hospitalario, deben ser tenidos en cuenta. Aunque la biopsia en sí conlleva un riesgo de complicaciones que potencialmente pueden requerir ingreso, no está claro que las biopsias repetidas lo incrementen⁽²⁶⁾.

La TF como alternativa a los tratamientos radicales en pacientes de riesgo intermedio

Se puede argumentar que la aplicación de la TF podría reducir los efectos secundarios de los tratamientos radicales en pacientes con tumores de riesgo intermedio que son, junto a los de alto riesgo, los verdaderos candidatos a terapia radical.

A pesar de la situación de mayor riesgo de estos pacientes, la evidencia sugiere que el beneficio de los tratamientos radicales respecto al control oncológico y prevención de mortalidad se da en muy pocos varones a 10 años y, en seguimientos más largos, rara vez se observa en aquellos mayores de 65 años^(27, 28).

Una estrategia que tratase todos los tumores clínicamente significativos y monitorizase cuidadosamente el tejido no tratado para detectar tumores *de novo* o progresión de enfermedad clínicamente insignificante podría obviar la necesidad de tratamientos radicales en el futuro o retrasarlos durante un largo periodo en el que se verían libres de sus efectos secundarios.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TF

La TF, por tanto, tendría las mismas indicaciones que el SA (tabla 1) y podría extenderse a aquellos de riesgo intermedio con PSA < 15 y Gleason 7 (3+4) en los que las pruebas de localización (RMNmp) pudiesen delimitar el tumor a tratar, preferentemente unilateral.

La localización del tumor debería basarse en una combinación de técnicas morfológicas con biopsias más precisas. La RMNmp es la técnica actualmente considerada de elección por todos los grupos que están llevando a cabo estos programas. La biopsia por ecografía transrectal habitual ha demostrado ser insuficiente para determinar de forma precisa la localización del CaP⁽²⁹⁾. En cambio, la biopsia transperineal utilizando una plantilla de braquiterapia permite un muestreo tridimensional fiable y es capaz de descartar la presencia de tumores significativos de más de 0,5 cc con un 95% de seguridad^(30, 31). Se han alcanzado consensos para tratar de uniformar los criterios de evaluación de la RMNmp⁽³²⁾.

TÉCNICAS ABLATIVAS

La TF puede ser aplicada utilizando diferentes modalidades ablativas, que incluyen ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), crioterapia, terapia fotodinámica, braquiterapia, radiofrecuencia, láseres térmicos, electroporación irreversible (IRE) u otras^(33, 34). Todas ellas están en diferentes estadios de desarrollo para esta aplicación, la mayoría en fases I y II.

Es altamente probable que el método de ablación no sea lo importante y, en todo caso, se utilicen aquellos que provoquen menos efectos secundarios debido a sus mecanismos de acción (lesiones térmicas o mecánicas). De esta forma, el papel principal recaería en el método de visualización o localización de las lesiones sobre el que aplicar el método ablativo del que se disponga de más experiencia personal o que provoque menos lesiones en tejido normal.

LIMITACIONES

Las principales limitaciones asociadas a la TF están relacionadas con la precisión diagnóstico-terapéutica y la habitual multifocalidad del CaP.

El tratamiento selectivo de un volumen de tejido diana que contiene un cáncer puede incurrir en errores debido a un insuficiente tratamiento de la diana por las limitaciones de la técnica, por un estadiaje imperfecto o ambos. Esto teóricamente conllevaría que a un cáncer con potencial metastásico se le ofrecería un periodo de tiempo ventana durante el cual podría progresar y hacerse incurable, la misma limitación que el SA. Aunque esta circunstancia es posible, se dispone de elementos de juicio suficientes para creer que este riesgo es muy bajo.

La multifocalidad ha sido esgrimida como un potente argumento frente a la TF. Al diagnóstico, la mayor parte de pacientes tienen 2-3 focos separados de CaP en los que, habitualmente, suele existir una lesión dominante, denominada *lesión índice*, que supone alrededor del 80% del volumen tumoral⁽³⁵⁻³⁸⁾. La mayor parte de los pequeños focos tumorales acompañantes son de bajo grado y se adaptan a la definición de tumor indolente^(39, 40).

Aunque a corto plazo ya se disponen de estudios confirmatorios, es necesario disponer de resultados oncológicos y funcionales comparativos con el SA y la prostatectomía radical (PR); a medio o largo plazo servirán como prueba para validar esta aproximación terapéutica^(41, 42).

Bibliografía

1. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003 Dec 22; 62(6 Suppl. 1):3-12.
2. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int* 2012 Dec; 110(11 Pt. B):E701-6.
3. Lavery HJ, Droller MJ. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? *J Urol* 2012 Nov; 188(5):1.667-75.
4. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26; 360(13): 1.320-8.
5. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction without come among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358(12):1.250-61.
6. Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol* 2014 May; 24(3):270-9.
7. Mottet N (chair), Bastian PJ, Bellmunt J, Van den Bergh RCN, Bolla M, Van Casteren NJ. Guidelines on Prostate cancer. *Uroweb* 2014. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf.
8. Klotz L. Active surveillance: patient selection. *Curr Opin Urol* 2013 May; 23(3):239-44.
9. Popiolek M, Rider J, Andrén O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, Johansson JE. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer: A Final Report from Three Decades of Follow-up. *Eur Urol* 2013; 63:428-35.
10. Van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel Tools to Improve Patient Selection and Monitoring on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014 Jun; 65(6):1.023-31.
11. Bastian PJ, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Ballentine Carter H, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2009; 55:1.321-32.
12. Dall'Era M, Ballentine Carter H, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2012; 62:1.321-32.
13. Iremashvili V, Burdick-Will J, Soloway MS. Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: a nomogram predicting the risk of biopsy progression. *BJU Int* 2013 Apr 2. DOI: 10.1111/bju.12112. [Epub ahead of print].
14. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013 Apr; 63(4):597-603.
15. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan; 55(1):1-8.

16. Shapiro RH, Johnstone PA. Risk of Gleason grade inaccuracies in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urology* 2012 Sep; 80(3):661-6.
17. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010 Mar; 13(1):71-7.
18. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009 Sep10; 27(26):4.321-6.
19. Pickles T, Ruether JD, Weir L, Carlson L, Jakulj F; SCRn Communication Team. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJU Int* 2007 Sep; 100(3):544-51.
20. Latini DM, Hart SL, Knight SJ, Cowan JE, Ross PL, Duchane J, Carroll PR; CaPSURE Investigators (2007). The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 2007 Sep; 178(3 Pt. 1):826-31.
21. Burnet KL, Parker C, Dearnaley D, Brewin CR, Watson M. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? *BJU Int* 2007 Sep; 100(3):540-3.
22. Van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schroder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009 Sep 1; 115(17):3.868-78.
23. Klotz L. Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. *Eu Urol* 2013 Jul; 64(1):37-9.
24. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jan1; 28(1):126-31.
25. Ahmed HU, Akin O, Coleman JA, Crane S, Emberton M, Goldenberg L, et al; Transatlantic Consensus Groupon Active Surveillance and Focal Therapy for Prostate Cancer (appendix). Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012 Jun; 109(11):1.636-47.
26. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER-Medicare. *J Urol* 2013 Mar; 189(3):867-70.
27. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug 20; 100(16):1.144-54.
28. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 Jul 19; 367(3):203-13.

29. Abdollah F, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, Briganti A, Suardi N, et al. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization: pathological correlation after retro-pubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy. *BJU Int* 2011 Aug; 108(3):366-71.
30. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008 Sep-Oct; 26(5):506-10.
31. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, Hirano D, Stewart JS, Brammell C. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005 Nov; 96(7):999-1.004.
32. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011 Apr; 59(4):477-94.
33. Barqawi A, Crawford ED. Focal therapy in prostate cancer: future trends. *BJU Int* 2005; 95(3):273-4.
34. Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimally-invasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in wholegland and focal therapy of localised prostate cancer. *Surg Oncol* 2009 Sep; 18(3):219-32.
35. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, et al. Multiple cancers in the prostate: morphologic features of clinically recognized vs. incidental tumors. *Cancer* 1992; 70:2312-8.
36. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71(Suppl. 3):933-8.
37. Truskinovsky AM, Sanderson H, Epstein JI. Characterization of minute adenocarcinomas of prostate at radical prostatectomy. *Urology* 2004; 64(4):733-7.
38. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, Wells N, Farnham SB, Smith JA Jr, Cookson MS. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97(6):1.169-72.
39. Konety BR, et al. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 174:1.785-8.
40. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer* 1992 Nov 1; 70(9):2.313-8.
41. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012 Jun; 13(6):622-32.
42. Barret E, Ahallal Y, Sánchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM, Validire P, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Apr; 63(4):618-22.

Técnicas y vías de abordaje en el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata

Dr. Alfredo Rodríguez Antolín

Vicepresidente de la AEU. Servicio de Urología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción

El tratamiento quirúrgico de intención curativa en el cáncer de próstata (CaP) consiste en la prostatectomía radical (PR), que implica la exéresis total de la próstata entre la uretra y la vejiga junto con las vesículas seminales, asociado o no a linfadenectomía pélvica. La PR ha sido históricamente el tratamiento más antiguo para el tratamiento del CaP y, a pesar del avance de otras modalidades terapéuticas con aplicación de diferentes fuentes de energía (la radioterapia al frente de las mismas), hoy día sigue siendo el patrón oro de referencia para testar la efectividad de cualquier otra modalidad⁽¹⁾.

El despegue definitivo de la técnica de prostatectomía radical moderna acaece en la década de los años 80 a partir de los trabajos de PC Walsh⁽²⁾. Un conocimiento preciso de la anatomía neurovascular periprostática, de la uretra distal y del esfínter externo permitió la realización de la técnica como la conocemos actualmente, lo que permitió:

- Disminuir dramáticamente la pérdida sanguínea durante la cirugía.
- Mejorar la continencia posoperatoria.
- Conseguir la conservación de erección en un porcentaje alto de pacientes.

Las **ventajas** de la PR frente a radioterapia u otros tratamientos son, principalmente:

- Permitir el análisis histológico de toda la pieza quirúrgica, lo que permite una correcta estadificación patológica en cada caso.
- Resultados de curación en series que superan los 25-30 años no superados por ninguna otra técnica⁽¹⁾.

- Buen control de estructuras anatómicas adyacentes con nulo o mínimo daño de las mismas.
- Mejor y más fácil seguimiento posterior que otras modalidades.
- Tratamiento de rescate locoregional curativo eficaz con radioterapia⁽¹⁾.
- Reducción de la progresión local a largo plazo.
- Hasta la fecha es la única técnica que ha demostrado aumento de supervivencia global cáncer-específica y reducción de metástasis a distancia frente al tratamiento conservador⁽³⁾.
- Mínimo porcentaje de muerte (0-1,5%) y otras complicaciones⁽¹⁾.

Entre las **desventajas** más importantes podemos señalar:

- Necesidad de hospitalización y periodo de recuperación variable.
- Posibilidad de exéresis incompleta o presencia de márgenes que exija tratamiento adyuvante (RT).
- Problemas derivados de incontinencia urinaria y disfunción erétil.
- Se requiere un cirujano con experiencia para conseguir resultados funcionales adecuados.

Impacto sobre la supervivencia de la PR

Dos importantes ensayos randomizados han determinado el incremento de supervivencia de la PR respecto a la observación.

- En el *Scandinavian Prostate Cancer Group* (695 varones con tumores T1-2) se randomizaron con seguimiento hasta 23 años demostrando una menor incidencia de muerte por cáncer (18% vs. 29%), mortalidad global (56% vs. 69%) y metástasis (26% vs. 38%) en el grupo de cirugía, siendo los beneficios más pronunciados en varones < 65 años y en tumores de riesgo intermedio⁽⁴⁾.
- En el estudio PIVOT (731 varones con tumores T1-2) se demostró una significativa disminución de la incidencia de metástasis óseas (4,7% vs.

10,6%), con reducción también de la mortalidad por cáncer, aunque sin alcanzar significación estadística (HR:0,63; IC95%: 0,36-1,09)⁽⁵⁾.

Técnica quirúrgica

Los pasos técnicos simplificados para la realización de una prostatectomía radical con preservación de bandeletas, independientemente de la técnica empleada, y en orden variable, según técnica quirúrgica, incluyen:

1. Linfadenectomía pélvica, si procede.
2. Sección de fascia endopélvica y de los ligamentos puboprostáticos.
3. Ligadura y sección del complejo venoso dorsal de Santorini.
4. Disección cuidadosa de la uretra a nivel del ápex y sección de la misma.
5. Disección de la próstata de las bandeletas neurovasculares si van a ser respetadas.
6. Ligadura y sección de los pedículos prostáticos posteriores.
7. Disección de las vesículas seminales y conductos deferentes.
8. Sección a nivel del cuello vesical, con o sin remodelación del mismo.
9. Anastomosis vesicouretral sin tensión sobre una sonda.

Modalidades de prostatectomía radical

La prostatectomía radical puede realizarse mediante un abordaje retropúbico o, de una manera más infrecuente, a través de un acceso perineal. El acceso retropúbico puede ser realizado utilizando:

- Una incisión abierta extraperitoneal.
- Accesos mínimamente invasivos:
 - Laparoscópico.
 - Robótico.

Comparado con el acceso abierto, las técnicas laparoscópicas o robóticas se benefician de incisiones algo menores y una magnificación visual del campo operatorio. Datos de nuestro país en 2010 reflejan un predominio del acceso abierto (56%), seguido por el laparoscópico (23%) y el robótico (14%)(6).

Hasta el momento actual no se dispone de estudios randomizados que comparen la PR abierta de la laparoscópica o robótica. Estudios comparativos de eficacia a nivel de parámetros oncológicos y efectos secundarios no han establecido hasta el momento la superioridad de un acceso sobre otro a largo plazo, debiendo descansar la decisión en la experiencia del cirujano(7).

Una reciente publicación de un estudio multicéntrico informa de menor incidencia de márgenes positivos con técnicas mínimamente invasivas, aunque la importancia de este hecho está por determinar(8).

La técnica laparoscópica y robótica se asocian generalmente con menor estancia posoperatoria y menor pérdida de sangre que la abierta(9, 10), estando a favor de esta el tiempo operatorio, la menor curva de aprendizaje y el menor coste económico. Según otros estudios no parece que existan diferencias significativas en la estancia posoperatoria(11) (en cuanto a las complicaciones posteriores, como incontinencia y disfunción eréctil, no parecen existir diferencias entre los tres procedimientos)(12). Es evidente la necesidad de estudios controlados entre las diferentes técnicas de PR.

Selección de pacientes candidatos a prostatectomía radical

Si bien no debiera denegarse la cirugía por razones puramente etarias(13), es generalmente aceptado el límite de 75 años para su realización. En líneas generales, los parámetros de inclusión incluyen una expectativa de vida superior a 10 años, la presencia de un tumor considerado por el urólogo como biológicamente significativo y la creencia de la total resecabilidad(14).

Pacientes con escasa probabilidad de resección total (en función de medios, de imágenes y de tablas e instrumentos de predicción), con comorbilidad importante o corta expectativa de vida no debieran ser candidatos a cirugía, salvo excepciones. La PR no está indicada en pacientes con evidencia clínica de metástasis ganglionares regionales, metástasis a distancia o cuando existe fijación del tumor a estructuras adyacentes, si bien varios trabajos retrospectivos de-

muestran el beneficio de la cirugía en N1 dentro de un esquema multimodal de tratamiento^(15, 16).

Atendiendo al estadio clínico y datos preoperatorios, los candidatos a PR incluyen:

- Tumor localizado de bajo riesgo: T1a-T2a, Gleason ≤ 6 y antígeno prostático específico (PSA) ≤ 10 ng/ml⁽¹⁾.
- T1a con expectativa de vida superior a 15 años o Gleason 7 (NE 3).
- T1b con expectativa de vida superior a 10 años (NE 1b).
- T1c con expectativa de vida superior a 10 años (NE 1b).
- T2a con expectativa vital de 10 años (progresión a 5 años 35-55%) (NE 1b).

La exéresis debe ser acompañada de linfadenectomía cuando el riesgo de afectación ganglionar supere el 5% (EAU Guidelines, 2014).

TUMOR LOCALIZADO DE RIESGO INTERMEDIO: T2B-2C O GLEASON 7 O PSA ENTRE 10-20 NG/ML (NE 1B)

Dos estudios randomizados han demostrado incremento de la supervivencia global de la cirugía con respecto a la observación, fundamentalmente en el subgrupo de varones < 65 años (SPCG-4), donde para prevenir una muerte solamente se requiere la realización de siete prostatectomías radicales^(4, 5).

En este grupo de pacientes la PR está indicada en varones con > 10 años de expectativa de vida. La exéresis debe ser acompañada de linfadenectomía cuando el riesgo de afectación ganglionar supere el 5% (EAU Guidelines, 2014) o supere el 2% (NCCN.V1, 2014). Dicha linfadenectomía debe ser extendida y no limitada a la región obturadora.

TUMOR LOCALIZADO DE ALTO RIESGO: PSA ≥ 20 NG/ML O GLEASON ≥ 8 (NE 3)

Los tumores localizados, a pesar de tener un Gleason elevado o un PSA elevado, tienen un buen pronóstico tras PR⁽¹⁷⁾. Además un tercio de los mismos tendrá un Gleason ≤ 7 en la pieza quirúrgica. El porcentaje de biopsias afectadas, junto con los medios de imagen ecografía transrectal (ETR) y resonancia magnética (RMN), ayudarán a seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de la cirugía.

TUMORES DE MUY ALTO RIESGO, CT3-T4 NO O CUALQUIER TN1

En pacientes muy seleccionados, la cirugía radical puede tener un papel en el contexto de un tratamiento multimodal, como se ha comentado (EAU Guidelines, 2014), especialmente si no existe fijación de la próstata a la pared pélvica o ni existe afectación del esfínter externo⁽¹⁴⁾.

Resultados oncológicos de la prostatectomía radical

Los resultados a largo plazo de grandes series de PR están en función del estadio patológico de la pieza quirúrgica que determinará el pronóstico. En tumores confinados histológicamente de bajo e intermedio riesgo muestran un excelente control de la enfermedad. La supervivencia libre de recidiva de PSA se sitúa entre el 60-75% a los 10 años. Los resultados en relación a supervivencia cáncer-específica a 10, 15 y 25 años son del 94-98%, 85-90% y 82%, respectivamente⁽¹⁸⁻²¹⁾. Muy pocos pacientes fallecen de su cáncer a 15 años, siendo posible el riesgo estimado del mismo a través de nomogramas de predicción⁽²²⁾.

La supervivencia cáncer-específica en diversas series de prostatectomía radical en tumor localmente avanzado clínicamente (cT3a) a 5, 10 y 15 años también muestra un excelente control de enfermedad con cifras del 85-89%, 57-92% y 79%, respectivamente^(23, 24).

La relación entre estadio patológico y pronóstico se refleja en una serie multicéntrica con 23.910 prostatectomías radicales en cuatro centros con una mortalidad a 15 años del 0,8-1,5%, 2,9-10%, 15-27% y 22-30% para pT2, pT3a, pT3b y pN1, respectivamente. El grado de Gleason de la pieza también condiciona de manera importante el pronóstico⁽²⁵⁾.

La realización de hormonoterapia neoadyuvante (corta de 3 meses o larga de 9) previa a cirugía ha demostrado reducción de márgenes quirúrgicos, invasión ganglionar y mayor organoconfinamiento de la pieza, si bien no tiene repercusión positiva en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global y no debe ser realizada en tumores T1-2 (NE 1A). Tampoco parece que el tratamiento hormonal adyuvante a cirugía tenga algún beneficio en cuanto a supervivencia global a 10 años⁽²⁶⁾.

Preservación neurovascular en la prostatectomía radical

La función eréctil tras PR depende en gran medida de la preservación de los nervios cavernosos autonómicos, localizados en las bandeletas neurovasculares. Debe realizarse un esfuerzo para su preservación siempre que el control tumoral no se vea comprometido.

La indicación de cirugía con preservación de bandeletas incluye pacientes con disfunción eréctil con bajo riesgo de afectación extracapsular (T1c, Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml). Contraindicaciones suponen los tumores cT3, cT2c, Gleason > 7 o más de una biopsia positiva Gleason 6 unilateral (NE 3). La preservación unilateral es una opción en tumores cT2a-T3a (NE 4)(1).

Linfadenectomía asociada a la prostatectomía radical

La necesidad de linfadenectomía en conjunción con PR está determinada por el riesgo de afectación ganglionar, basado en la extensión tumoral, el PSA y el Gleason, y la información de las biopsias. Existen tablas de predicción para ayudar al urólogo a determinar el riesgo de afectación ganglionar en función de estos parámetros.

- La linfadenectomía debe realizarse siempre extendida y no limitada (fosa obturadora e iliaca externa), ya que esta última pierde la mitad de los ganglios afectados.
- Según las guías europeas, en tumores de bajo riesgo la linfadenectomía no es necesaria dado que el riesgo de afectación no excede el 5%. Las recientes recomendaciones de la NCCN-V1 2014 recomiendan su realización cuando el riesgo exceda el 2% en bajo riesgo.
- Debe realizarse en tumores de riesgo intermedio si el riesgo supera el 5% (2% en guías americanas).
- Sistemáticamente en tumores de alto riesgo donde el riesgo alcanza el 40%.
- Al margen de su valor de estadiaje, el número de ganglios invadidos se correlaciona bien con la progresión y se ha determinado así mismo un valor terapéutico(27).

Complicaciones y calidad de vida en la prostatectomía radical

Las complicaciones más frecuentes de la PR son la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil, estando ambas estrechamente relacionadas con la experiencia del cirujano. La mortalidad perioperatoria es < 1% en la mayoría de las series. La morbilidad perioperatoria suele presentarse en porcentajes inferiores al 10%. Las más frecuentes son⁽²⁸⁾:

- Fístula urinaria: 0,3-15,4%.
- Estenosis de uretra: 2-9%.
- Esclerosis anastomosis uretrovesical: en 0,5-14,6%.
- Embolismo pulmonar: 0,8-7,7%.

La impotencia está íntimamente relacionada con la edad, con la función sexual previa y con la preservación de bandeletas. La incidencia es variable, entre el 29 y el 100% según la definición y la fuente de información, pero cifras de potencia que superan el 70% se han reportado por cirujanos especializados, con preservación de bandeletas en varones con función previa buena con ayuda de inhibidores de 5-fosfodiesterasa. La recuperación de la función eréctil puede tardar más de 2 años en conseguirse. No parece demostrado que la rehabilitación peneana con inhibidores 5-fosfodiesterasa diarios sea superior a la toma a demanda⁽²⁹⁻³¹⁾.

Si bien una incontinencia de orina completa es muy rara tras PR, la mayoría de pacientes manifiesta algún grado de incontinencia especialmente de urgencia tras la cirugía. La incidencia es muy variable en función de la definición, el tiempo transcurrido y la técnica empleada, aunque el 85-90% de los pacientes son continentes a los 6-24 meses. Los ejercicios de suelo pélvico suelen acelerar la continencia, aunque no influye la realización previa a la cirugía^(32, 33).

Bibliografía

1. EAU Guidelines 2014; www.eau.org/guidelines.
2. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4(5):473-85.
3. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May; 364(18):1708-17.

4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:932.
5. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203.
6. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, Pedrosa E. National prostate cancer registry 2010 in Spain. *Actas Urol Esp* 2013 Jan; 37(1):12-9.
7. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero Otero J, Serio A, et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008 May; 179(5):1.811-7.
8. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A Multinational, Multi-institutional Study Comparing Positive Surgical Margin Rates Among 22393 Open, Laparoscopic, and Robot-assisted Radical Prostatectomy Patients. *Eur Urol* 2013.
9. Trinh QD, Sammon J, Sun M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol* 2012; 61:679.
10. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009; 302:1.557.
11. Wood DP, Schulte R, Dunn RL, et al. Short-term health outcome differences between robotic and conventional radical prostatectomy. *Urology* 2007; 70:945.
12. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, Fowler FJ Jr. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012; 30:513.
13. Ramírez-Backhaus M, Rubio-Briones J, Collado A, Casanova J, Gómez-Ferrer A, Domínguez J, et al. Radical Prostatectomy is a Reasonable Treatment for Patients Over 70 Years of Age. *Actas Urol Esp* 2014 January-February; 38(1):21-7.
14. NCCN Guidelines. www.NCCN.org.
15. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57(5):754-61.
16. Steuber T, Budaus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the PSA era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011; 107(11):1.755-61.
17. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010 Jul; 58(1):1-7.
18. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004 Sep; 172(3):910-4.

19. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug; 28(3):555-65.
20. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb; 167(2 Pt. 1):528-34.
21. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug; 176(2):569-74.
22. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep; 27(26):4300-5.
23. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Feb; 53(2):253-9.
24. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr; 95(6):751-6.
25. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; 185:869.
26. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and metaanalysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb; 35(1):9-17.
27. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul; 68(1):121-5.
28. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1.525.
29. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol* 2014; 65:587.
30. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172:2.227.
31. Sivarajan G, Prabhu V, Taksler GB, et al. Ten-year outcomes of sexual function after radical prostatectomy: results of a prospective longitudinal study. *Eur Urol* 2014; 65:58.
32. Prabhu V, Sivarajan G, Taksler GB, et al. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65:52.
33. Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, et al. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64:766.

El oncólogo radioterápico y el cáncer de próstata

Dr. Juan Ignacio Rodríguez Melcón

Médico Adjunto. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Prof. Pedro Carlos Lara Jiménez

Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Radioterapia en cáncer de próstata

La radioterapia (RT) es una de las principales opciones de tratamiento para el cáncer de próstata (CaP) clínicamente localizado, con o sin terapia de derivación androgénica (DA). Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen RT con prostatectomía radical (PR), datos de estudios observacionales sugieren que, tanto con RT externa como con braquiterapia, utilizando dosis adecuadas y técnicas de conformación modernas, los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10-15 años y supervivencia global (SG) son similares a PR en varones con CaP clínicamente localizado estratificados en base al estadio clínico (T), al antígeno prostático específico (PSA) pretratamiento y al Gleason score⁽¹⁾. En el cáncer metastático el papel de las nuevas terapias ablativas (SBRT) va cambiando la idea de una irradiación exclusivamente paliativa en el paciente oligometastático⁽²⁾.

Cáncer de próstata localizado

RADIOTERAPIA EXTERNA

El objetivo de la RT externa (RTE) como tratamiento inicial en el CaP localizado es administrar una dosis tumoricida de radiación minimizando la toxicidad de los tejidos normales circundantes. Esta dosis se administra de forma fraccionada a lo largo de un periodo de tiempo que varía en función del tamaño de la fracción diaria. Los volúmenes de tratamiento se individualizan para cada paciente, en base a la estimación del riesgo de afectación de vesículas seminales y linfáticos pélvicos. De esta forma y a grandes rasgos, en pacientes de bajo riesgo, el volumen a tratar será

únicamente la próstata; en pacientes de riesgo intermedio, el volumen incluirá también parte o la totalidad de las vesículas seminales, y en pacientes de alto riesgo, además de lo anterior se incluirán los tejidos periprostáticos, pudiendo realizarse la irradiación electiva de los linfáticos pélvicos.

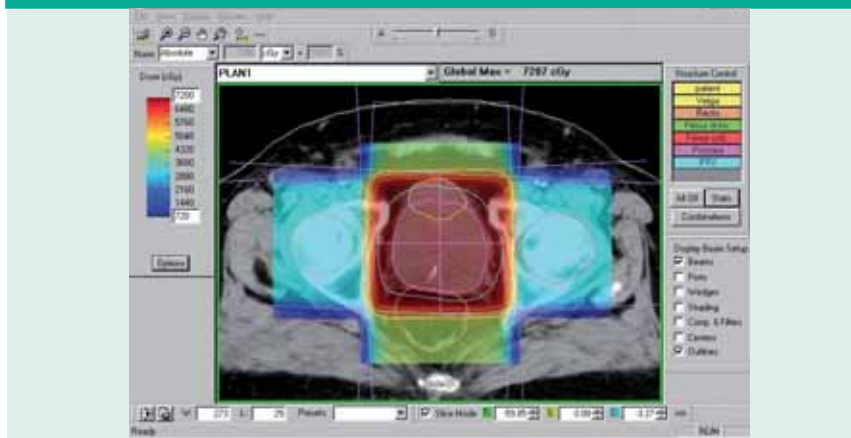
Técnicas de radioterapia externa

Durante las últimas décadas, las técnicas de RTE han evolucionado permitiendo la administración de forma segura de dosis de radiación más altas. En la actualidad, las técnicas conformadas 3D y en particular la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) son el estándar de tratamiento con RTE. Estas técnicas permiten administrar dosis más altas al volumen blanco minimizando la irradiación que reciben los tejidos sanos, lo que permite un descenso en la toxicidad y una mejora de la ratio terapéutica⁽³⁾.

■ Radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT)

La RT conformada tridimensional (3D-CRT) utiliza un *software* informático (planificador) e imágenes TAC del paciente en posición de tratamiento para irradiar de forma precisa y adaptada un volumen tridimensional (figura 1). Debido a que la precisión de este tratamiento es mayor, el volumen de tejido sano que recibe una dosis de radiación clínicamente significativa es mucho menor que en los antiguos tratamientos 2D⁽³⁾.

Figura 1. Ejemplo de tratamiento de CaP localizado con 4 campos en caja



■ Radioterapia de intensidad modulada

La segunda generación de técnicas conformadas es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), es una forma avanzada de 3D-CRT capaz de crear distribuciones de dosis alrededor de volúmenes blancos complejos e irregulares. En contraposición a la 3D-CRT, la IMRT utiliza haces de radiación con intensidad no uniforme que permiten generar concavidades dosimétricas. Esta modulación de la intensidad del haz se consigue variando la apertura del colimador multiláminas de forma estática (*step and shoot*) o dinámica (*sliding windows*), ya sea con el *gantry* del acelerador lineal en una posición fija o durante un arco. Actualmente es posible conseguir una ulterior modulación del haz variando la tasa de dosis o la velocidad del *gantry* durante su giro en tratamientos en arco o rotacionales, dando lugar a nuevas modalidades de IMRT de tercera generación, como la IMRT helicoidal (tomoterapia) o la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT).

La IMRT permite aumentar con seguridad la dosis de irradiación a la próstata, reduciendo significativamente el riesgo de toxicidad gastrointestinal en comparación con la 3D-CRT⁽⁴⁾. El desarrollo reciente de modalidades ultraconformadas de IMRT permite en la actualidad llevar a cabo tratamientos de alta precisión con una menor dosis integral al cuerpo del paciente y con tiempos de tratamiento más cortos que la IMRT estándar (figura 2). Aunque no existen ensayos randomizados que comparen 3D-CRT con IMRT, una

Figura 2. Comparación de dos planes de tratamiento en un paciente con cáncer de próstata localizado. A la izquierda un plan IMRT estándar, a la derecha un plan de VMAT (RapidArc-Varian)



reciente revisión sistemática sobre el uso racional de las técnicas de IMRT y sus resultados clínicos tras dos décadas de utilización mostró de forma consistente una menor toxicidad gastrointestinal aguda y tardía con IMRT⁽⁵⁾.

■ Radioterapia guiada por imagen

La radioterapia guiada por imagen (IGRT) supone la adquisición de imágenes en 2 o 3 dimensiones antes de cada fracción de tratamiento, corrigiendo el posicionamiento del paciente en función de la ubicación real del tumor y los órganos circundantes. Técnicas de imagen, como la ecografía transabdominal o el Cone-beam-CT, el implante de marcadores fiduciales, pueden ser útiles para mejorar las tasas de curación y disminuir las complicaciones.

■ Escalada de dosis

Las técnicas de IMRT e IGRT han permitido llevar a cabo de forma segura la llamada “escalada de dosis”, es decir, el aumento de la dosis de radiación a la próstata. Los resultados de los ensayos randomizados (tabla 1) sugieren que la escalada de dosis se asocia con mejores resultados bioquímicos⁽⁶⁻⁹⁾. A la luz de estos hallazgos, las dosis convencionales de 70 Gy ya no se consideran adecuadas. Se estima que existe un 10-20% de ganancia en supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB) por cada 8-10 Gy que se incrementa la dosis total. Los volúmenes de tratamiento y las dosis recomendadas en función del grupo de riesgo se recogen en la tabla 2.

Tabla 1. Ensayos randomizados fase III sobre escalada de dosis con 3D-CRT en cáncer de próstata

Ensayo (año)	Referencias	N	Dosis (Gy)	SLFB	p
MDACC (2008)*	Pollack, 2002 Kuban, 2008	151	78	73% (10 años)	0,004
		150	70	50% (10 años)	
PROG 95-09 (2010)**	Zietman, 2005 Zietman, 2010	195	79,2	83,3% (10 años)	< 0,001
		196	70,2	67,6% (10 años)	
NKI (2008)	Peeters, 2006 Al-Mamgani, 2008 Heemsbergen, 2014	333	78	54% (7 años)	0,04
		331	68	47% (7 años)	
MRC RT-01 (2007)***	Dearnaley, 2007	422	74	71% (5 años)	0,0007
		421	64	60% (5 años)	

*SLFB Nadir+2. **Boost con protones. ***DA Neoadyuvante 3-6 meses.

Modificado de: Horwitz EM (FCCC) and Efsthathiou (MGH), ASTRO 2011 Educational Session #204.

Tabla 2. Tratamiento según grupo de riesgo con fraccionamiento estándar (1,8-2 Gy/fracción)

Volumen	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
CTV1	Próstata + VSP 75,6-79,2 Gy	Próstata + VSP 76-81 Gy	Próstata + VSP 76-81 Gy
CTV2	No	VSD 50 – 56 Gy	VSD 50 – 56 Gy
CTV3	No	No	Linfáticos pélvicos 45-50 Gy
Hormonoterapia	No	6 meses	24-36 meses

CTV: *clinical target volume*; VSP: vesículas seminales proximales; VSD: vesículas seminales distales; ECE: extensión extracapsular.

■ Irradiación electiva de los linfáticos pélvicos y privación androgénica

Según el panel de expertos de la NCCN, los pacientes con CaP de alto riesgo son candidatos a irradiación pélvica (45-50 Gy) y la adición de DA neoadyuvante, concomitante y adyuvante durante un total de 2-3 años. En CaP localmente avanzado, el ensayo de no inferioridad EORTC 22961 demostró, tras una mediana de seguimiento de 6,4 años, unas mejores tasas de supervivencia absoluta y causa-específica por cáncer de próstata cuando se compara con DA durante 36 meses en comparación con DA durante 6 meses⁽¹⁰⁾. En los pacientes con CaP de riesgo intermedio puede considerarse la irradiación de los linfáticos pélvicos y DA corta neoadyuvante, concomitante y adyuvante durante 4-6 meses. En este grupo de pacientes la combinación de RTE con 6 meses de DA proporciona una mejora del 13% en la SG a 8 años ($p < 0,001$)⁽¹¹⁾. Los pacientes con cánceres de bajo riesgo no deben recibir irradiación pélvica ni DA.

■ Radioterapia externa posoperatoria: adyuvancia y rescate

Existe evidencia de nivel I procedente de ensayos randomizados fase III⁽¹²⁻¹⁴⁾ que apoya la indicación de RTE adyuvante tras PR en pacientes con factores patológicos adversos (márgenes positivos, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales) o niveles de PSA detectables

tras PR (tabla 3). Los resultados de la RT son mejores si se administra con PSA post-PR $\leq 0,2$ ng/ml, lo que favorece una estrategia de adyuvancia en vez de esperar al rescate⁽¹²⁾.

Tabla 3. Resultados de los ensayos fase III sobre RTE adyuvante							
Ensayo (año)	N	FU (años)	Resultado	PR	PR + RTE	HR	p
EORTC 2291 (1992-2001)	1.005	10,6	SLFB	38%	61%	0,49	< 0,0001
SWOG S8794 (1988-1997)	425	10,6	SLFB	35%	64%	0,43	< 0,001
			SLM*	54%	43%	0,71	0,016
			SG*	52%	41%	0,72	0,023
ARO 96-02 (1997-2004)	385	10	SLFB	35%	56%	0,51	0,00002
FU: Follow-up. SLM: supervivencia libre de metástasis. HR: hazard ratio. *Tras una mediana de FU de 12,6 años. NNT para prevenir 1 caso de metástasis: 12,2.							

Se administra la RTE 3-12 meses después de la cirugía, ya que debe esperarse a la recuperación de la continencia urinaria y el objetivo es: reducir el riesgo de fallo bioquímico (FB) y de recaída local futura. A dosis de 64-70 Gy se consiguen un 80-90% de PSA indetectables a 5-10 años, aunque estudios recientes indican mejores resultados con dosis más altas.

RTE como tratamiento de la recidiva está indicada cuando se produce una elevación del PSA tras haberse alcanzado un nivel indetectable, siendo este PSA $\geq 0,2$ ng/ml con una determinación confirmatoria posterior $> 0,2$ ng/ml o cuando existe un PSA persistentemente detectable ($\geq 0,1$ ng/ml) tras la PR.

El objetivo es reducir el riesgo de fallo local y la consecuente progresión a metástasis a distancia y muerte por CaP. Dosis de 64-70 Gy consiguen revertir el PSA de nuevo a niveles indetectables en el 35-50% de los casos a 5-10 años. Varios estudios han tratado de identificar factores predictivos de

respuesta a la RT de rescate, en función de los cuales es posible establecer tres grupos de tratamiento (tabla 4).

Tabla 4. Grupos pronósticos tras recaída bioquímica tras prostatectomía radical

RT de rescate sola	RT de rescate + DA (alguna de las siguientes)	Solo DA (3 o más de las siguientes)
Tiempo al FB $\geq$ 2 años.	Invasión de VVSS.	Tiempo al FB < 2 años*.
GS de la pieza $\leq$ 7.	PSA pre-RT >1 ng/ml.	GS de la pieza $\geq$ 8*.
TD-PSA > 10 meses.	GS de la pieza > 7.	TD-PSA < 10 meses*.
Márgenes positivos.	GS de la pieza 8-10 + PSA pre-RT	Márgenes negativos.
PSA pre-RT < 1 ng/ml.	> 0,3 ng/ml.	PSA pre-RT > 2 ng/ml**.
No invasión de VVSS.		

TD-PSA: tiempo de duplicación del PSA. VVSS: vesículas seminales. GS: Gleason score.

* Cuando se dan simultáneamente, el riesgo de metástasis a 5 años es > 65%.

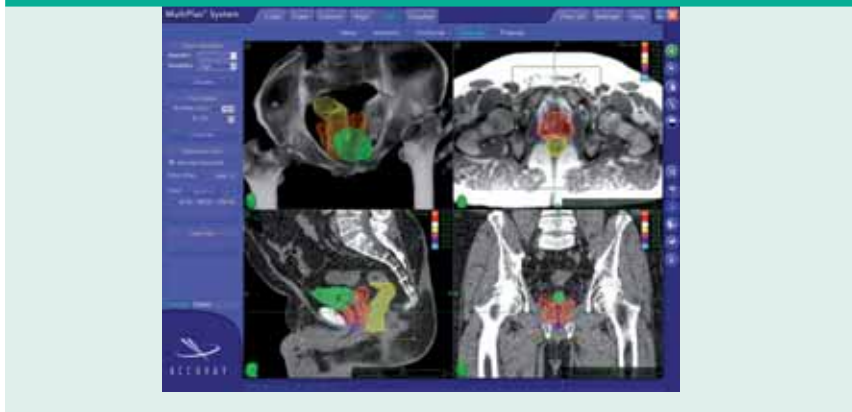
** SG estimada de 12-25% a 4 años.

■ Hipofraccionamiento y radiocirugía estereotáxica corporal (SBRT)

El hipofraccionamiento es el aumento de la dosis por fracción con reducción de la dosis total administrada. Los regímenes hipofraccionados deberían resultar teóricamente en tasas similares de control tumoral sin incurrir en un mayor riesgo de toxicidad tardía, lo que incrementaría la ratio terapéutica. Podemos distinguir dos tipos de hipofraccionamiento:

- Hipofraccionamiento moderado: utiliza fracciones de tratamiento de 2,5-4,5 Gy en 12-28 fracciones. Existe experiencia clínica y evidencia que avalan su seguridad y efectividad.
- Hipofraccionamiento extremo: la SBRT consigue administrar dosis de radiación muy elevadas (ablativas) y altamente conformadas en 5-7 fracciones de tratamiento, lo cual solo es posible de forma segura si dicha administración es bajo condiciones de estereotaxia (figura 3).

Figura 3. Plan de tratamiento de SBRT en cáncer de próstata con CyberKnife



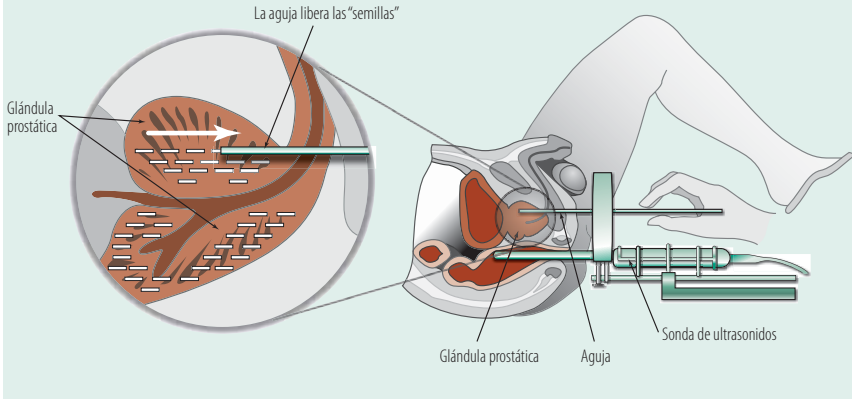
La SBRT, con unidades de tratamiento dedicadas (p. ej.: Cyberknife), es capaz de conseguir dosis muy altas con distribuciones de dosis próximas a los tratamientos de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR). Diferentes series de casos de distintas instituciones con seguimientos de hasta 5 años muestran SLFB del 90-100%, con toxicidades agudas (vejiga, recto y calidad de vida) similares a las técnicas con fraccionamientos estándar.

BRAQUITERAPIA

Braquiterapia de baja tasa de dosis

En los últimos 10 años, la braquiterapia de baja tasa de dosis (BT-LDR) se ha convertido en una modalidad curativa cada vez más utilizada en el CaP clínicamente localizado, hasta el punto de que el 20-25% de todos los tumores en estadios iniciales son tratados en EE.UU. mediante esta técnica.

La BT-LDR consiste en la colocación de fuentes radioactivas en el espesor del tejido prostático (figura 4). La mayoría de los centros utilizan implantes permanentes o “semillas” de yodo-125 o paladio-103. Debido a la corta distancia que puede recorrer la irradiación emitida por estas fuentes de baja energía, pueden administrarse dosis adecuadas al tumor dentro de la próstata evitando una irradiación excesiva de vejiga y recto.

Figura 4. BT-LDR

El procedimiento se lleva a cabo en un solo día, con un tiempo de recuperación muy corto y una vuelta rápida a las actividades normales. Además, el riesgo de incontinencia urinaria es mínima en pacientes sin RTU-P previa y la función eréctil se conserva a corto plazo⁽¹⁵⁾. Con cierta frecuencia, los síntomas irritativos miccionales pueden persistir hasta 1 año después del implante. Por último, muchos pacientes desarrollan disfunción eréctil progresiva a lo largo de varios años.

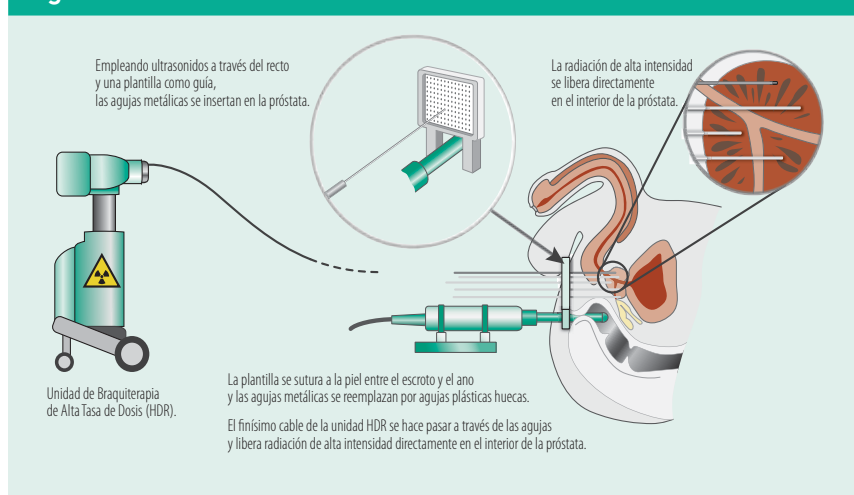
La BT-LDR en monoterapia está indicada en pacientes con CaP de bajo riesgo. En los tumores de riesgo intermedio, la BT-LDR puede utilizarse en combinación con RTE (45 Gy), con o sin DA adyuvante, pero la tasa de complicaciones aumenta⁽¹⁶⁾. Los pacientes con CaP de alto riesgo generalmente no se consideran buenos candidatos para BT-LDR.

Los pacientes con volúmenes prostáticos muy grandes (> 50-60 cc) o muy pequeños (< 15-18 cc), con síntomas obstructivos del tracto urinario inferior (IPSS > 15-20) o RTU-P previa, no son buenos candidatos para braquiterapia. La dosis de prescripción recomendada en monoterapia es de 145 Gy para el yodo-125 y 125 Gy para el paladio-103^(17, 18). La dosis de prescripción recomendada como *boost* después de 40-50 Gy de RTE, son 110 y 100 Gy, respectivamente. Las guías clínicas aconsejan realizar una dosimetría posimplante para documentar la calidad del mismo.

Braquiterapia de alta tasa de dosis (BT-HDR)

La BT-HDR con implante intersticial temporal de iridio-192 es una técnica que permite escalar la dosis de irradiación, consiguiendo altas tasas de control local y bioquímico, incluso en enfermedad de alto riesgo, con toxicidades muy limitadas (figura 5).

Figura 5. BT-HDR



Puede utilizarse como sobreimpresión junto a RTE (desde fracciones únicas de 9-15 Gy hasta 26-30 Gy en 4 fracciones, con la administración adicional de 36-50 Gy con RTE) o en monoterapia (1 o 2 implantes, administrándose 4-6 fracciones de 6-9,5 Gy cada una hasta 38-42 Gy, aunque también dosis de 19,5-21,5 Gy en fracción única). En general, y tanto en combinación como en monoterapia, los resultados de control bioquímico son excelentes, sea en riesgo bajo (85-100%), intermedio (83-98%) o alto (51-96%).

Los pacientes con enfermedad organoconfinada de bajo riesgo son excelentes candidatos para HDR en monoterapia⁽¹⁹⁾. Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio representan una población heterogénea, donde alguno de los cuales se pueden beneficiar de HDR en monoterapia, mientras que otros pueden requerir abordajes multimodales más agresivos (combinación con RTE y DA). Subdividir

este grupo de riesgo en favorable o desfavorable puede ayudar a decidir si es recomendable añadir RTE y/o DA. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo se benefician especialmente de la escalada de dosis que permite la HDR. Sin embargo, debido al alto riesgo de enfermedad micrometastásica, es necesario un tratamiento multimodal, por lo que la mayoría de los abordajes incorporan RTE y DA⁽¹⁶⁾. En tumores con extensión extracapsular o invasión de vesículas seminales, la posibilidad de realizar un implante periférico a la próstata con una excelente cobertura dosimétrica de estas zonas supone una ventaja importante. El uso reciente de la BT-HDR en monoterapia como tratamiento de rescate de la recaída local tras RTE o BT-LDR supone una prometedora alternativa en pacientes que no son subsidiarios de PR de rescate.

Con BT-HDR el riesgo de polaquiuria, urgencia, dolor rectal y disfunción eréctil es menor que con BT-LDR. Son contraindicaciones relativas las siguientes: volumen prostático > 50-60 cc, la presencia de excesivos síntomas obstructivos y/o irritativos de base, antecedente inferior a 3-6 meses de RTU-P y la enfermedad pélvica inflamatoria. Son contraindicaciones absolutas la fístula rectal preexistente, los pacientes médicamente no adecuados para anestesia y la inexistencia de anatomía patológica confirmatoria de malignidad^(17, 18).

Cáncer de próstata metastásico

RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA CORPORAL EN EL PACIENTE OLIGOMETASTÁSICO

La disponibilidad actual de técnicas de radiocirugía estereotáxica corporal (SBRT) ha cambiado el horizonte de los pacientes oligometastásicos⁽²⁾. Es posible realizar un tratamiento ablativo de la metástasis, mejorando las tasas de respuesta de la terapia sistémica. La SBRT consigue administrar dosis de radiación muy elevadas (ablativas) y altamente conformadas en 5-7 fracciones de tratamiento, lo cual solo es posible de forma segura si dicha administración es bajo condiciones de estereotaxia. Múltiples estudios no aleatorizados demuestran que la SBRT en esta indicación es segura y eficaz, con tasas de control local de alrededor del 80% y tasas de SLP de 2-5 años del 20%⁽²⁾. Aunque la curación completa puede ser posible en algunos pacientes con oligometástasis, el objetivo de SBRT en este contexto es lograr el control local y retrasar la progresión de la enfermedad y, por tanto, también posponer la necesidad de otros tratamientos. Pese a estos resultados, son necesarios estudios aleatorizados.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radiación es un medio eficaz para paliar las metástasis óseas de CaP. Estudios recientes han confirmado como práctica común en Europa y Canadá el manejo del CaP con metástasis óseas con un ciclo corto de RTE. Un curso corto de 8 Gy en fracción única es igual de efectivo y menos costoso que 30 Gy en 10 fracciones⁽²⁰⁾. En un ensayo aleatorizado de 898 pacientes con metástasis óseas, se observó una menor frecuencia de toxicidad aguda grado 2-4 en el grupo que recibió 8 Gy (10%) que en el grupo de 30 Gy (17%) ($p = 0,002$). Sin embargo, la tasa de retratamiento fue mayor en el grupo de 8 Gy (18%) que en el grupo de 30 Gy (9%) ($p < 0,001$)⁽²¹⁾. Según las recomendaciones de diferentes guías clínicas, la mayoría de los pacientes con metástasis óseas no vertebrales deben ser tratados con una sola fracción de 8 Gy.

Bibliografía

1. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, N.J. vC, et al. The European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer. 2014 [2014/04/20]; Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf.
2. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(1):e28-37.
3. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1):3-19.
4. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4):1.124-9.
5. De Neve W, De Gersem W, Madani I. Rational use of intensity-modulated radiation therapy: the importance of clinical outcome. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(1):40-9.
6. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1):67-74.
7. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010; 28(7):1.106-11.

8. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014; 110(1):104-9.
9. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(6):475-87.
10. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(24):2516-27.
11. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 299(3):289-95.
12. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181(3):956-62.
13. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380(9858):2018-27.
14. Wiegel T, Bottke D, Bartkowiak D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus wait-and-see (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP)(ARO 96-02/AUO AP 09/95): Ten years follow-up. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2013; 31(6_suppl):4.
15. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358(12):1250-61.
16. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol* 2009; 27(24):3923-8.
17. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11(1):20-32.
18. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74(2):137-48.
19. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *American journal of clinical oncology* 2010; 33(5):481-8.

20. Konski A, James J, Hartsell W, Leibenhaut MH, Janjan N, Curran W, et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. *American journal of clinical oncology* 2009; 32(4):423-8.
21. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(11):798-804.

Hormonoterapia en cáncer de próstata avanzado

Dr. Alfredo Rodríguez Antolín

Vicepresidente de la AEU. Servicio de Urología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción

El papel crítico de los andrógenos para el crecimiento del cáncer de próstata (CaP) fue establecido en 1941 por Charles Huggins, estableciéndose desde entonces la deprivación hormonal como el tratamiento básico del cáncer avanzado⁽¹⁾, entendiéndose como tal cualquier terapia dirigida a la supresión de la actividad androgénica que implique la apoptosis celular. Tradicionalmente reservada a los tumores muy avanzados y metastáticos, en el momento actual el principal contingente de pacientes subsidiarios de este tratamiento lo constituyen los pacientes recidivados a terapias curativas y los tumores localmente avanzados en esquema de tratamiento multimodal, habiéndose desplazado a edades más tempranas su utilización.

Si bien se trata de un tratamiento paliativo y no curativo, las respuestas tumorales objetivas se producen en el 80-90% de los pacientes y la normalización de antígeno prostático específico (PSA) acaece en más del 90% de los mismos. La actividad antitumoral ha demostrado una evidente mejoría en calidad de vida, dolor y reducción de complicaciones como fracturas, compresión medular y obstrucción urinaria. No está claro, sin embargo, que prolongue la supervivencia⁽²⁾.

La duración de la respuesta antitumoral de la deprivación androgénica es tremendamente variable (desde meses a periodos superiores a 10 años), aunque en su evolución la mayoría de pacientes experimentan progresión de enfermedad a pesar de mantener niveles de castración.

Pacientes candidatos a bloqueo hormonal

Las indicaciones actuales del tratamiento hormonal **en monoterapia**, con su grado de recomendación según las guías europeas actualizadas de 2014 y las guías americanas NCCN, son:

- CaP metastático: es la opción estándar y mandatoria en caso de tumores sintomáticos (GR A).
- CaP M0, N+: estándar si > 2 ganglios afectados en linfadenectomía (GR A). En monoterapia si el paciente no es subsidiario de tratamiento local (GR A).
- CaP sintomático, T3-4 amplio con alto PSA (> 25-50 ng/ml), PSADT < 1 año o no subsidiario de tratamiento local (GR A)⁽³⁾.
- CaP estadio T1b-T2c sintomático en pacientes que necesitan paliación de síntomas no subsidiarios de tratamiento curativo (GR C).
- En combinación con radioterapia (RT) en pacientes T1a-T2c de alto riesgo, neoadyuvante y concomitante demuestra aumento de la supervivencia global (GR A).
- En combinación con RT en tumores T3-T4, la hormonoterapia de larga duración (3 años) ha demostrado incremento de la supervivencia global (GR A).
- En recidiva de PSA tras prostatectomía radical no hay evidencia disponible de las ventajas de un bloqueo precoz a nivel de supervivencia, si bien en pacientes con un PSADT corto (< 12 meses) y alta expectativa de vida puede estar indicado un bloqueo precoz (GR C)^(3, 4).

Opciones de tratamiento para conseguir la supresión androgénica

Tradicionalmente se consideran niveles de castración los situados por debajo de 50 ng/ml, si bien con las modernas técnicas de inmunoquimioluminiscencia muchos autores consideran que los valores óptimos de testosterona deben situarse en 15 o 20 ng/dl⁽⁵⁾.

La supresión de la testosterona puede conseguirse mediante la inhibición de la producción testicular de la misma o a través de la inhibición periférica de su acción. Las modalidades de tratamiento son:

- Castración quirúrgica (orquiectomía bilateral).
- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LH-RH).
- Antagonistas de la LH-RH.

- Antiandrógenos periféricos esteroideos y no esteroideos.
- Estrógenos.
- Otros: ketoconazol, abiraterone, enzalutamida.

Más del 95% de los bloqueos hormonales realizados en nuestro país se realizan a través de las formulaciones depot de *análogos de la hormona hipotalámica LH-RH*, con mayor afinidad y unas 100 veces más potente que la hormona original, que es capaz de producir una estimulación hipofisaria inicial, que conlleva un aumento de testosterona (fenómeno *flare-up*), y una desensibilización de esta glándula con la consiguiente pérdida de función hormonal de las células de Leydig, consiguiendo niveles de castración a las 3-4 semanas. Esta inhibición es reversible, aunque está en relación con la edad del paciente y el tiempo de bloqueo. Las formulaciones depot de administración subcutánea, intramuscular o subdérmica disponibles son leuprorelina, goserelina, triptorelina, buserelina e histrelina, con dispensaciones de 1, 3, 6 y hasta 12 meses. Los análogos de LH-RH han demostrado una eficacia equiparable a la castración quirúrgica⁽⁶⁾.

Degarelix, un antagonista LH-RH, evita el fenómeno *flare* de los agonistas y ha demostrado su eficacia frente a leuprolide y goserelina en un reciente metaanálisis⁽⁷⁾. Puede ser de utilidad cuando se requiere un rápido descenso de testosterona, como cuando existe compresión medular⁽⁶⁾.

Modalidades de tratamiento hormonal

BLOQUEO HORMONAL COMPLETO VS. BLOQUEO HORMONAL SIMPLE

Implica la adición de un antiandrógeno periférico (flutamida o bicalutamida) al análogo LH-RH o a la castración quirúrgica. Los resultados de esta combinación son contradictorios, aunque las revisiones sistemáticas otorgan un beneficio en supervivencia < 5% con antiandrógenos no esteroideos y tras 5 años de terapia (NE 1a). A esto debe añadirse un incremento del coste económico y mayor perfil de toxicidad⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El antiandrógeno periférico sí debe utilizarse al inicio del tratamiento con análogo LH-RH en pacientes metastásicos con riesgo de complicaciones para evitar el fenómeno *flare*⁽⁴⁾.

MONOTERAPIA CON ANTIANDRÓGENOS PERIFÉRICOS

El tratamiento en monoterapia con antiandrógenos periféricos puede realizarse con bicalutamida a dosis de 150 mg/24. Un análisis conjunto de datos demostró inferioridad respecto a castración en M1 en cuanto a supervivencia (solamente 6 semanas) siendo equivalente en tumores M0^(11, 12).

Sus ventajas incluyen la preservación de la función sexual y de la densidad mineral ósea. Sus principales desventajas son la aparición de ginecomastia y mastodinia entre un 65-70% de los pacientes. Bicalutamida 150 mg puede ser apropiada para pacientes que acepten los problemas de este bloqueo, pero quieran preservar función sexual⁽¹³⁾.

BLOQUEO INTERMITENTE

Con el fin de disminuir el coste, los efectos secundarios del bloqueo y un potencial retraso a la fase de resistencia a castración, la terapia intermitente consiste en la retirada de la castración médica en pacientes que han respondido a la misma para reintroducirla ante la evidencia de recurrencia o progresión tumoral. Implica un seguimiento estrecho del paciente mediante PSA, reiniciando la terapia cuando este alcance niveles de 4-10 ng/ml en no metastásicos y 10-20 ng/ml en metastásicos o con la progresión clínica de la enfermedad. Es imprescindible una inicial respuesta adecuada a bloqueo inicial, que debe prolongarse al menos 6-9 meses.

Dos revisiones sistemáticas de siete ensayos fase III randomizados^(14, 15) no parecen mostrar diferencias significativas en cuanto a supervivencia, siendo mínimos los beneficios en cuanto a calidad de vida, aunque visibles a partir de los 3 meses en función sexual y estado mental. En pacientes M1b, en el mayor ensayo que incluyó 1.535 pacientes válidos, la mediana de supervivencia fue 7 meses menor en el brazo intermitente, con mayor respuesta de los pacientes con mayor carga tumoral, aunque los resultados no son estadísticamente significativos al superarse los límites del intervalo de confianza⁽¹⁶⁾. Los datos de este estudio hacen dudar acerca de los beneficios de la terapia intermitente en M1, aunque las guías europeas la consideran una opción. Para estas guías, el bloqueo intermitente debe ser el estándar tras recidiva a radioterapia⁽¹⁷⁾.

BLOQUEO PRECOZ VS. BLOQUEO TARDÍO

Para pacientes con metástasis sintomáticos el tratamiento debe iniciarse de manera precoz con el fin de paliar los síntomas y evitar complicaciones como fracturas o compresión medular⁽⁶⁾ (1b, GR A).

En pacientes metastásicos asintomáticos o localmente avanzados no está definido el momento óptimo de inicio, como concluyen las guías ESMO⁽¹⁸⁾ y las ASCO⁽¹⁹⁾. Una revisión Cochrane otorga un mínimo beneficio del 5,5% a 10 años a favor del bloqueo precoz⁽²⁰⁾, el cual difiere la progresión de la enfermedad y se asocia a disminución de las complicaciones (1B, GR A). En pacientes informados, el bloqueo diferido puede ser una opción aceptable⁽⁶⁾, (GR B).

En pacientes localmente avanzados M0 la hormonoterapia precoz debe ser considerada en pacientes de alto riesgo (PSA > 50 ng/ml y TDPSA < 12 meses)^(3, 6) (2a, GR A).

HORMONOTERAPIA ASOCIADA A RADIOTERAPIA

La sumación de bloqueo hormonal al tratamiento con radioterapia ha demostrado significativos incrementos en supervivencia global y cáncer-específica y retraso en la aparición de metástasis.

- En tumores localizados de riesgo intermedio se recomienda tratamiento de ciclo corto (4-6 meses) neoadyuvante y concomitante a radioterapia⁽²¹⁾.
- En tumores localizados de riesgo alto (Gleason ≥ 8 o PSA ≥ 20 ng/ml) se recomienda ciclo largo de hormonoterapia, ya que el ciclo corto no ha demostrado aumentar la supervivencia (NE 2a, GR B)⁽²²⁾.
- En tumores localmente avanzados (T3-4N0M0) la hormonoterapia de ciclo largo (3 años) ha demostrado un significativo incremento de supervivencia frente a radioterapia aislada (NE 1b, GR A)^(23, 24).
- En tumores de muy alto riesgo c o pN1, radioterapia unida a hormonoterapia adyuvante ha demostrado ventajas en supervivencia y progresión de enfermedad (NE 2b, GR B)⁽²⁵⁾.

Efectos adversos del bloqueo hormonal y calidad de vida

Aunque generalmente bien tolerada, la terapia hormonal se asocia no solamente a la esperada pérdida de función eréctil y libido y los incómodos episodios

de sofocos (*hot flashes*). En los últimos años se ha demostrado un nuevo perfil metabólico y cardiovascular asociado al bloqueo hormonal⁽²⁶⁾. Gran parte de los efectos secundarios referidos en la literatura aparecen a los 3 meses de iniciado el tratamiento:

- Pérdida de función eréctil y libido.
- Sofocos.
- Anemia.
- Fatiga.
- Ginecomastia.
- Alteraciones psicocognitivas leves: irritabilidad, pérdida de memoria, disminución de la concentración...
- Pérdida de densidad mineral ósea y fracturas no metastásicas.
- Obesidad y sarcopenia.
- Alteraciones del perfil lipídico.
- Resistencia a insulina y diabetes.
- Síndrome metabólico.
- Morbilidad cardiovascular.

BLOQUEO HORMONAL Y ALTERACIONES METABÓLICAS

Varios estudios han demostrado elevación de colesterol y triglicéridos^(27, 28), incremento del riesgo de diabetes⁽²⁴⁾, enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio con duraciones incluso inferiores a los 6 meses de tratamiento^(29, 30). Otro estudio no demuestra incremento del riesgo aterogénico⁽³¹⁾. Hasta la fecha no está demostrado que este aumento del riesgo vascular se asocie a un incremento de la mortalidad en metaanálisis sistemáticos⁽³²⁾, aunque existen dudas en pacientes con fallo cardíaco congestivo o infarto previo⁽³³⁾. Las medidas preventivas recomendadas incluyen pérdida de peso, incremento del ejercicio, mejora de la alimentación y abandono de tabaco y alcohol.

BLOQUEO HORMONAL Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

El bloqueo hormonal produce una disminución tiempo-dependiente de la densidad mineral ósea con un incremento elevado del riesgo de fractura tras terapias prolon-

gadas⁽³⁴⁾, estando asociadas significativamente a riesgo de muerte. Se recomienda seguir las directrices de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y protocolos de cada área sanitaria para el abordaje de la prevención de fracturas por pérdida de masa ósea.

Bibliografía

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293.
2. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294:238.
3. Studer U, Whelan P, Wimpissinger F, et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients Receiving Immediate or Deferred Androgen-deprivation Therapy for Prostate Cancer: Final Results of EORTC Randomized Trial 30891 with 12 Years of Follow-up. *Eur Urol* 2013.
4. www.nccn.org/2014.V1.
5. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56:1021.
6. Mottet N (chair), Bastian PJ, Bellmunt J, Van den Bergh RCN, Bolla M, Van Casteren NJ. European Urology Guidelines on prostate cancer 2014. www.eau.org/guidelines.
7. Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, et al. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists. *Eur Urol* 2014 Jan 9. pii: S0302-2838(13)01491-7.
8. [No authors listed] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 Apr; 355(9214):1491-8.
9. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):D001526.
10. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al.; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug; 115(15):3437-45.
11. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(5):447-56.

12. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov; 164(5):1579-82.
13. www.nice.org/guidelines.
14. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013 Jun; 31(16):2.029-36.
15. Sciarra A, Salciccia S. A Novel Therapeutic Option for Castration-resistant Prostate Cancer: After or Before Chemotherapy? *Eur Urol* 2013 Jun 25.
16. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Apr; 368(14):1.314-25.
17. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep; 367(10):895-903.
18. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Annals of Oncology* 2013; 00:1-22.
19. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1.596-605.
20. Nair B, Wilt T, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD003506.
21. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs. radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan; 299(3):289-95.
22. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 Jul; 365(2):107-18.
23. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 Nov; 11(11):1.066-73.
24. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr; 61(5):1.285-90.
25. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb; 23(4):800-7.
26. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int* 2013 Apr; 111(4):543-8.

27. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012 Jan; 379(9810):39-46.
28. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009 May; 181(5):1.998-2.006; discussion 2007-8.
29. Keating NL, O'Malley JO, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of Veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:39-46.
30. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hamley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007; 110:1.493-500.
31. Salvador C, Planas J, Raventós C, Roperó J, Placer J, López MA, Morote J. Impact of androgen deprivation on the lipid profile and atherogenic risk in prostate cancer patients. *Actas Urol Esp* 2012 Apr; 36(4):205-9.
32. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011 Dec; 306(21):2.359-66.
33. Nguyen PL, Chen MH, Beckman JA, et al. Influence of Androgen Deprivation Therapy on All-Cause Mortality in Men with High-Risk Prostate Cancer and a History of Congestive Heart Failure or Myocardial Infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Mar 15; 82(4):1.411-6.
34. Morote J, Planas J. Loss of bone mass in patients with prostate cancer subjected to androgenic deprivation. *Actas Urol Esp* 2011 Apr; 35(4):232-9.

Carcinoma de próstata resistente a la castración

Dr. Miguel Unda Urzáiz

*Coordinador Nacional de Urooncología de la AEU. Jefe de Servicio de Urología.
Hospital Universitario Basurto, Bilbao*

Definición

Los criterios que definen el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) son⁽¹⁾:

- Niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl o 1,7 nmol/l.
- Progresión bioquímica: tres PSA, separados por al menos 1 semana, con dos incrementos del 50% sobre el nadir y siempre que este incremento de lugar a un PSA mayor de 2 ng/ml o
- progresión radiológica: aparición de lesiones óseas ≥ 2 en gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Criterios de evaluación inicial

En la evaluación inicial de un paciente con CPRC debemos contemplar dos escenarios distintos: el paciente sin metástasis de inicio y el paciente que ya en el diagnóstico inicial estaba diseminado.

En el primer caso, los pacientes sin metástasis, tenemos que considerar los factores de riesgo, el más importante es la cinética del PSA⁽²⁾. En este caso, a los pacientes se les debe fijar el tiempo de doblaje del PSA. Si el tiempo es inferior a 6 meses, la evaluación para detectar la presencia o no de metástasis se debería hacer entre 3 y 6 meses. Si el tiempo de doblaje del PSA es superior a 6 meses, las pruebas de imagen se deberían realizar entre 6 y 12 meses. Todo ello podría verse alterado ante signos de alarma, como puede ser la clínica o la analítica que presentan los pacientes. Otros factores de riesgo a considerar son la edad, el PSA total, el Gleason, la fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (LDH) y comorbilidades. En este caso, también debería considerarse en todos aquellos pacientes con tumores de alto riesgo (Gleason > 8), PSA elevado (> 10-20 ng/ml), fosfatasa alcalina elevada o clínica de dolor óseo. Por lo tanto, el riesgo

hay que individualizarlo para poder ajustar las pruebas de imagen a lo estrictamente necesario y así tener un manejo coste-eficaz de la evolución de la enfermedad.

En el segundo caso, si han sido diagnosticados con metástasis al inicio, la evaluación dependerá de los síntomas que presente el paciente. En las guías no hay recomendaciones al respecto, pero debemos tener en cuenta el lugar y el número de las metástasis iniciales, así como los factores individuales de riesgo mencionados anteriormente, cinética de PSA, edad, Gleason y estado de salud, para hacer las exploraciones posteriores.

Las metástasis de pacientes con CPRC pueden tener tres patrones definidos con pronóstico y manejo significativamente diferentes⁽³⁾:

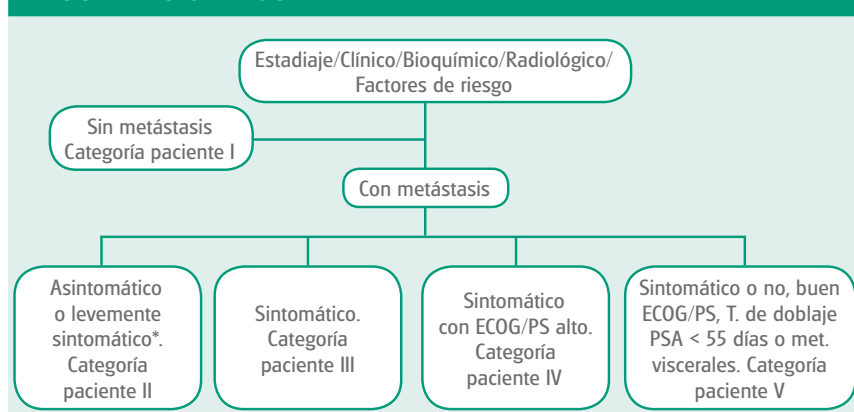
- Afectación ganglionar exclusiva.
- Afectación ósea, con o sin afectación ganglionar simultánea.
- Afectación visceral, independientemente de cualquiera de las anteriores.

La afectación ósea se observa en más del 80% de los pacientes con metástasis.

La evaluación inicial para objetivar la presencia de metástasis debe incluir una radiografía de tórax (con una TAC torácica ante la presencia de imágenes dudosas) y una gammagrafía ósea.

En la evaluación inicial no se recomienda la realización de tomografía axial computarizada (TC) y resonancia magnética (RMN) sistemáticas si el riesgo de afectación ganglionar, según los nomogramas, es < 20% y solo si se plantea tratamiento con radioterapia⁽⁴⁾.

ALGORITMO CLÍNICO⁽²³⁾



* Levemente sintomático: escala del dolor ≤ 3 .

Recomendaciones de seguimiento

El seguimiento tiene como objetivo principal evaluar la respuesta clínico-radio-lógica de la enfermedad a los tratamientos aplicados. En la actualidad, dadas las características específicas del cáncer de próstata en cuanto a su patrón de progresión y la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces, la evaluación de la respuesta debe basarse tanto en variables subrogadas, como es el caso de los cambios en los niveles de PSA, como en la valoración del tiempo hasta eventos concretos, como la progresión metastásica radiológica o clínica, puesta de manifiesto por síntomas o signos como el dolor, aparición de eventos esqueléticos, signos neurológicos, etc.

Debe estar integrado desde una perspectiva multidisciplinar. La eficiencia debe manifestarse no solo en la aplicación de las pruebas estrictamente necesarias, sino también en evitar la duplicación de visitas a especialidades distintas. En la práctica clínica habitual la periodicidad de las revisiones las determina el estado clínico y las peculiaridades del tratamiento aplicado. En estas revisiones se trata de controlar los síntomas para mejorar la calidad de vida, identificar efectos adversos relacionados con el tratamiento y detectar precozmente la progresión, que constata la ausencia de respuesta al tratamiento para optar por otras alternativas terapéuticas. Por tanto, no puede haber recomendaciones generales sino que debe adaptarse a cada situación particular dada la heterogeneidad clínica y los diferentes perfiles de seguridad de los tratamientos disponibles.

Para la optimización del seguimiento deben tenerse en cuenta tres puntos fundamentales:

SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS: ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Debe registrar todos los cambios de síntomas que hayan surgido desde la última revisión, incluyendo la determinación de signos como la tensión arterial (TA), el peso, la presencia de edemas o cualquier otro que ponga de manifiesto la aparición de efectos secundarios característicos del fármaco utilizado.

Deberían utilizarse cuestionarios específicos para evaluar la presencia y características del dolor⁽⁵⁾, ya que debe considerarse un criterio independiente de progresión. Un incremento de dolor atribuido al tumor de 3 puntos es signo de progresión, independientemente de los hallazgos radiológicos. Además, es conocida su influen-

cia pronóstica. Por tanto, no solo la constatación, sino también la cuantificación del dolor resulta aconsejable en la práctica habitual.

Los cuestionarios tienen que estar validados y ser simples. El BPI (*Brief Pain Inventory*) o Cuestionario Breve del Dolor es un cuestionario autoadministrado, internacionalmente aceptado, que cumple ese requisito y ha sido validado en nuestro país. En los pacientes que no son capaces de responder a este cuestionario de forma fiable, puede utilizarse la Escala Visual Analógica (EVA). Otra forma interesante de evaluar el dolor del paciente y su repercusión es la cuantificación de los analgésicos que precisa, teniendo en cuenta los diferentes escalones en el tratamiento del dolor.

Otro dato fundamental a tener en cuenta es el estado general de salud/actividad del paciente, pudiendo utilizar la escala ECOG o Índice de Karnofsky.

BIOMARCADORES

Cada revisión deberá incluir una analítica completa con bioquímica y hemograma. El control de PSA y su cinética es importante como marcador pronóstico y de progresión⁽⁶⁾. Además, es obligatoria la determinación de testosterona, LDH, calcio, perfil renal con electrolitos, perfil hepático y marcadores óseos, como la fosfatasa alcalina. Servirá para evaluar la respuesta terapéutica, el desarrollo de posibles efectos adversos de los tratamientos específicos, así como un deterioro de la función renal por la aparición de obstrucción urinaria que sugiera la necesidad por nuestra parte de realizar una derivación urinaria.

PRUEBAS DE IMAGEN

Estas deben ir destinadas a objetivar la progresión con la menor carga de exploraciones posible y, por tanto, deben adaptarse a los patrones concretos de enfermedad metastásica. La aparición de dolor en nuevas localizaciones, síntomas neurológicos o alteraciones bioquímicas orientarán, en cada visita, la necesidad de solicitar exploraciones concretas.

Las lesiones de partes blandas deben valorarse según criterios RECIST⁽⁷⁾ mediante TAC o RMN (obligada si el paciente presenta signos o síntomas neurológicos de reciente inicio). Para la valoración del esqueleto axial es muy útil la RMN, que permite medir el tamaño de la lesión y la respuesta al tratamiento.

La gammagrafía es la prueba más utilizada para valorar la afectación ósea. Se encuentra en desarrollo un sistema de cuantificación de las lesiones que no tenga solo en cuenta el número de estas sino también el área e intensidad.

Recomendaciones de progresión

La progresión de la enfermedad es un hecho que acontece obligatoriamente en el seguimiento de los pacientes con CPRC y es condición previa a su fallecimiento por el cáncer. Dada la disponibilidad de diferentes tratamientos eficaces, capaces de incrementar la supervivencia, tanto global como supervivencia libre de progresión, la identificación de esta cobra especial importancia para introducir las pertinentes modificaciones terapéuticas.

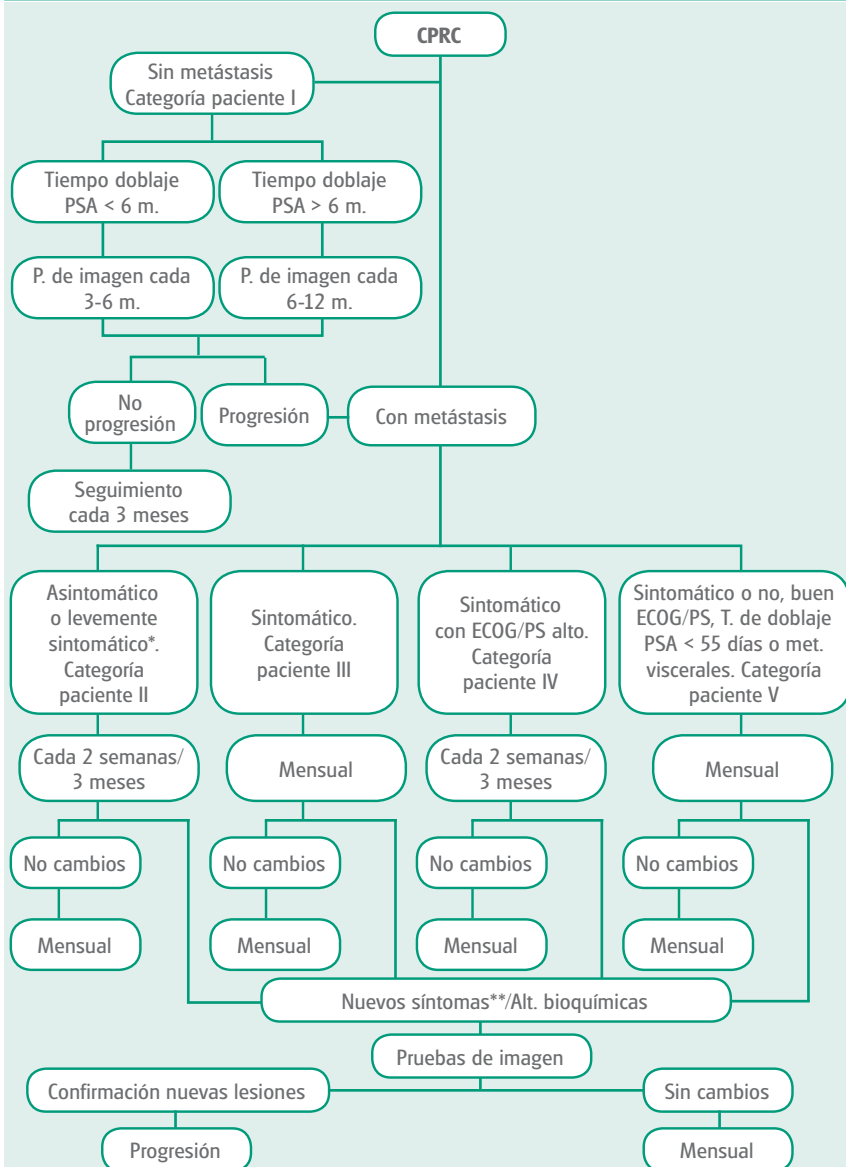
La secuencia idónea de las diferentes alternativas terapéuticas está aún por definir. Se pueden seguir las recomendaciones del grupo de trabajo PCWG2, que, aunque redactadas hace ya tiempo, pueden ser orientativas.

Son criterios de progresión⁽⁸⁾:

- Aumento del dolor según el cuestionario BPI (> 3 puntos), EVA o cuantificación de la analgesia administrada.
- Progresión radiológica:
 - Progresión de lesiones de partes blandas.
 - Progresión ósea: desarrollo de dos o más nuevas lesiones en gammagrafía ósea.
- Progresión por PSA.

La aparición de uno solo de estos criterios, clínicos o morfológicos, definiría la progresión. Hay que tener en cuenta que la elevación única de PSA, sin empeoramiento clínico ni radiológico no debe considerarse un criterio de progresión. Es necesario incorporar información sobre fenómenos que pueden ser malinterpretados como progresión, como puede ser el caso de elevaciones de PSA precoces atribuidas a la lisis celular en pacientes con importante carga tumoral o al fenómeno *flare* en el caso de lesiones óseas en estudio de gammagrafía. Como se deduce de las recomendaciones, el tiempo mínimo de tratamiento antes de constatar una progresión debería ser de 12 semanas.

ALGORITMO DE SEGUIMIENTO⁽²³⁾



* Levemente sintomático: escala del dolor ≤ 3 .

** Se considera progresión sintomática un incremento del dolor atribuido al tumor de ≥ 3 puntos en la escala.

Recomendaciones de tratamiento

HORMONOTERAPIA DE 1.ª LÍNEA

Cualquier maniobra hormonal que realicemos una vez identificado el estadio de la enfermedad se considerará de 1.ª línea.

Acetato de abiraterona

Esta nueva indicación, antes de quimioterapia, viene avalada por el estudio de fase III COU-AA-302. Es el primer estudio aleatorizado, realizado en 1.088 hombres asintomáticos o con síntomas leves, que no habían recibido quimioterapia⁽⁹⁾.

El tratamiento con abiraterona se realizará a una dosis de 1.000 mg (4 comprimidos) al día (salvo toxicidad), asociada a prednisona 10 mg/día. Debe administrarse sin relación con la ingesta, evitando esta 2 horas antes de la toma y 1 hora después. El inicio del tratamiento se establecerá tras comprobar progresión y tendrá una duración mínima de 12 semanas. Se mantendrá hasta evidencia de nueva progresión o toxicidad que recomiende su retirada. Durante el tratamiento se mantendrá la hormonoterapia convencional⁽¹⁰⁾.

Criterios de indicación de abiraterona en 1.ª línea:

- Paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (grado A de recomendación).
- Metástasis óseas y/o ganglionares.
- No metástasis viscerales*.
- Aceptable estado general: ECOG bajo.
- Asintomático o mínimamente sintomático. Escala de dolor BPF-SF < 3. Puntuación < 3 en ítem 3 de la escala de dolor BPI (peor intensidad de dolor en las últimas 24 horas).
- PSADT > 55 días*.

Enzalutamida

En primera línea, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), y aún pendiente de hacerlo la *European Medicines Agency* (EMA) y por tanto también la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han sido publi-

* La presencia de metástasis viscerales y un PSADT < 55 días son criterios de mal pronóstico que indicarían el uso inicial de quimioterapia con docetaxel en dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas excepto en aquellos pacientes que rechacen el tratamiento quimioterápico o que esta estuviese contraindicada (p. ej.: insuficiencia renal, hepática, etc.).

cados los resultados del Estudio PREVAIL. En pacientes metastásicos, asintomáticos o mínimamente sintomáticos, retrasa significativamente la progresión radiológica, el fallecimiento, la necesidad de quimioterapia y el deterioro de la calidad de vida, mejorando de forma significativa la supervivencia global con un buen perfil de seguridad⁽¹¹⁾.

La dosis recomendada es de 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. El inicio de tratamiento se establecerá tras comprobar progresión y tendrá una duración mínima de 12 semanas. Se mantendrá hasta evidencia de nueva progresión o toxicidad que recomiende su retirada. Durante el tratamiento se mantendrá la hormonoterapia convencional⁽¹⁰⁾.

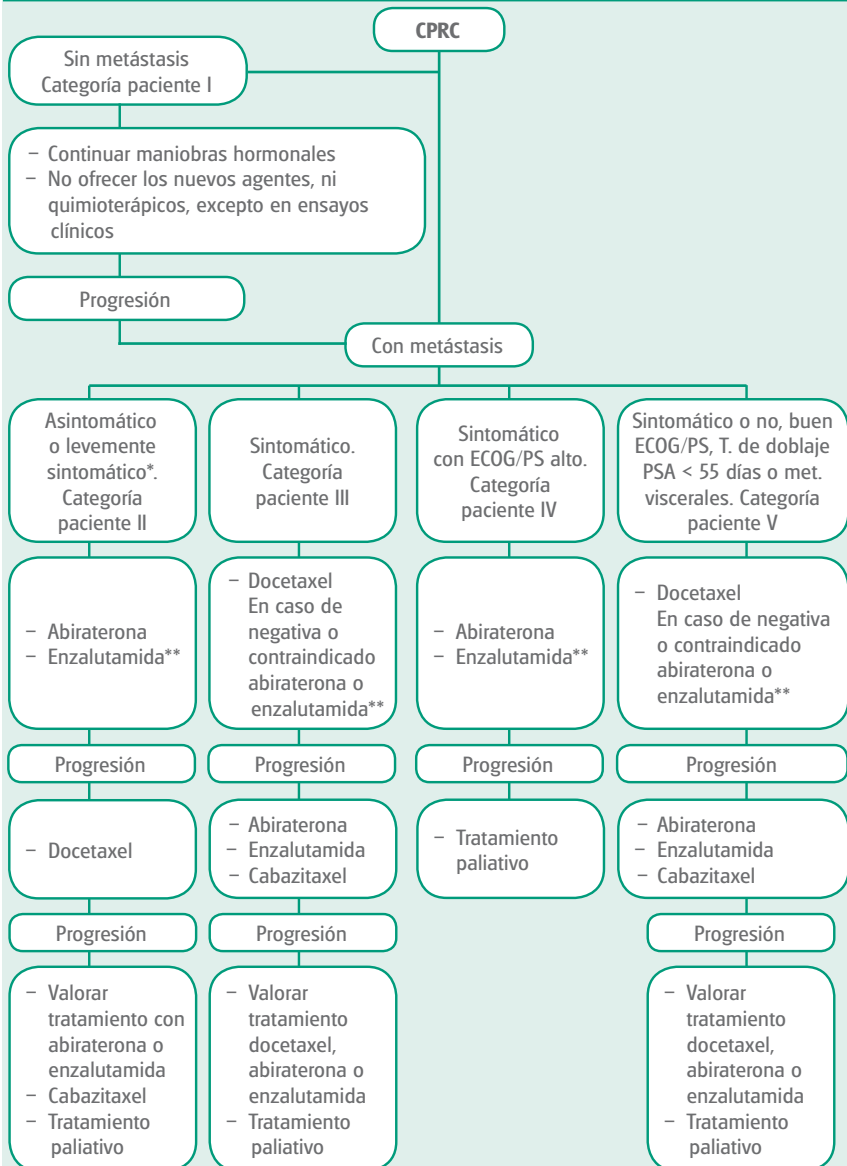
Criterios de indicación de enzalutamida en 1.ª línea:

- Paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (grado A de recomendación).
- Metástasis óseas y/o ganglionares.
- No metástasis viscerales*.
- Aceptable estado general: ECOG bajo.
- Asintomático o mínimamente sintomático. Escala de dolor BPF-SF < 3. Puntuación < 3 en ítem 3 de la escala de dolor BPI (peor intensidad de dolor en las últimas 24 horas).
- PSADT > 55 días*.

Con niveles de evidencia más bajos⁽¹⁾:

- Flutamida o bicalutamida, si no las tuviera pautadas, o retirada de estas si las estuviera tomando.
- Bicalutamida a dosis altas (150 mg/día).
- Acetato de megestrol.
- Prednisona a dosis bajas.
- Análogos de la somatostatina.

* La presencia de metástasis viscerales y un PSADT < 55 días son criterios de mal pronóstico que indicarían el uso inicial de quimioterapia con docetaxel en dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas excepto en aquellos pacientes que rechacen el tratamiento quimioterápico o que esta estuviese contraindicada (p. ej.: insuficiencia renal, hepática, etc.).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO⁽²³⁾

* Levemente sintomático: escala del dolor ≤ 3.

** A día de hoy medicamento todavía no disponible en Europa.

QUIMIOTERAPIA

Aspectos generales de la quimioterapia

Previo al tratamiento, el PSA sérico debe ser > 2 ng/ml para asegurar una correcta interpretación de la eficacia terapéutica (grado B de recomendación). Se debe discutir con cada paciente los beneficios potenciales de la quimioterapia y los efectos secundarios esperables (grado C de recomendación).

Docetaxel

Docetaxel, en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas. La pauta más común de docetaxel son 75 mg/m^2 intravenoso cada 3 semanas con 5 mg de prednisona oral dos veces al día durante 10 ciclos, si no aparece progresión o toxicidad^(12, 13). Se recomienda mantener los análogos y retirar el antiandrógeno (Grado C de recomendación)⁽¹⁰⁾.

Controles a realizar obligatoriamente durante el tratamiento: hemograma y fórmula leucocitaria, transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina.

TRATAMIENTOS DE 2.ª LÍNEA

Progresión a hormonoterapia

- **Docetaxel:** es el tratamiento adecuado si el paciente está en condiciones para recibir quimioterapia⁽¹⁴⁾.

Progresión a quimioterapia

- **Abiraterona.** En las mismas condiciones referidas en el apartado de primera línea, incluyendo pacientes con metástasis viscerales^(15, 16).
- **Enzalutamida.** En las mismas condiciones referidas en el apartado de primera línea, incluyendo pacientes con metástasis viscerales⁽¹⁷⁾.
- **Quimioterapia.**
 - **Docetaxel.** En primer lugar se evaluará si el paciente es candidato a retratamiento con docetaxel⁽¹⁸⁾:
 - Respuesta bioquímica/radiológica a docetaxel previa.
 - Tiempo de progresión a docetaxel > 3 meses.

- **Cabazitaxel.** Es un nuevo taxano con acción antineoplásica que no se modifica por líneas celulares que sobreexpresan la glicoproteína P, que provoca que otros fármacos quimioterápicos sean expulsados de la célula generando resistencias, y que ha demostrado actividad anti-tumoral en tumores resistentes a docetaxel⁽¹⁹⁾.

FÁRMACOS DIRIGIDOS AL HUESO

Ácido zoledrónico

Es un bifosfonato que inhibe la acción de los osteoclastos impidiendo la resorción ósea.

Es el único bifosfonato que ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes con CPRC.

Se administra de forma iv a dosis de 4 mg cada 3-4 semanas. Se debe complementar el tratamiento con calcio (500 mg) y vitamina D (400 UI).

Previo al inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación de la función renal y un calcio sérico, además de comprobar la salud bucal del paciente por la posibilidad de osteonecrosis mandibular. Antes de cada ciclo es recomendable comprobar la creatinina y el calcio en sangre.

No se recomienda su uso con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

En casos de insuficiencia renal leve/moderada se debe ajustar la dosis⁽²⁰⁾.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad al ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa-B (RANK), consiguiendo la inhibición de la actividad de los osteoclastos.

Se administra de forma subcutánea a dosis de 120 mg cada 4 semanas. Se debe complementar el tratamiento con calcio (500 mg) y vitamina D (400 UI).

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal o de edad avanzada, pero se debe comprobar la salud bucodental por la posibilidad de osteonecrosis⁽²¹⁾.

Otros

Se incluyen en este apartado el estroncio 86 y el samario 153, que pueden paliar el dolor óseo en hasta el 70% de los pacientes si se administran en las primeras fases del dolor.

Su uso puede causar mielosupresión y poner en riesgo el posible tratamiento posterior con quimioterapia.

El Radium-223 es el único tratamiento específico dirigido al hueso que ha demostrado mejoras en la supervivencia global⁽²²⁾.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Se debe considerar en ambiente multidisciplinar. Su fin último es conseguir la mejor calidad de vida para el paciente y su entorno familiar. Esto incluye el control de síntomas físicos, psicológicos y sociales.

La reducción del dolor con revisiones en las Unidades del Dolor, los fármacos dirigidos al hueso y la radioterapia paliativa pueden ser necesarios. La fatiga y pérdida de peso pueden hacer aumentar la dependencia de los pacientes, creándose estados de ansiedad y depresión. Las recomendaciones de las Unidades de Psicooncología son de gran ayuda. Otros síntomas, como obstrucciones del tracto urinario tanto superior como inferior, pueden requerir del urólogo maniobras poco invasivas, pero que mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Mottet N (chair), Bastian PJ, Bellmunt J, Van den Bergh RCN, Bolla M, Van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2014.
2. Horwich A, et al. Non-metastatic castration-resistant prostate-cancer? Prostate Cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Annals of Oncology* 2013; 00:1-22.
3. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008; 53(6):1.129-37.
4. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999; 26(2):303-10.
5. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al, en nombre del Grupo Vesbpi. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(2):52-9.
6. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MÁ, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a la castración. ¿Hacia dónde vamos? *Actas Urol Esp* 2013 Jun; 36(6):367-74.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228-47.
8. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate

levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:1:148-59.

9. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators et al. Abiraterone in metastatic prostatic cancer previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013 Jan 10; 368(2):138-48.
10. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2:167-72.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Stemberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5):424-33.
12. Tannock IF, et al.; TAX 327 investigator. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7; 351(15):1:502-12.
13. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al.; TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008; 1:14(9):2:763-7.
14. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, et al. Antitumour activity of Docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Onco* 2012; 23(11):2:943-7.
15. Ryan CJ, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone Acetate demonstrating clinical activity in patients with prior castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1:481-8.
16. De Bono JS, et al., COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May 26; 364(21):1:995-2:005.
17. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep; 367(13):1:187-97.
18. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol* 2006 Suppl.; 5(2):93.
19. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al. for the TROPIC Investigators. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium, abstract #9.
20. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Prostata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2008: Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS n.º 2006/02.
21. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009 Sep; 10(9):872-6.

22. Parker C, Coleman RE, Nilsson S, et al: Updated survival, quality of life (QOL), and safety data of radium-223 chloride (RA-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases from the fase 3 doubleblind, randomized, multinational study (ALSYMPCA). Ann of Oncol 2012; abstract 898.
23. Cózar JM, Miñana B, Rodríguez Antolín A, Unda M. Protocolo de actuación en el cáncer de próstata resistente a la castración. Asociación Española de Urología. ISBN: 978-84-697-0181-2.

Recomendaciones para mejorar la calidad de vida e información al paciente y su familia

Dr. Miguel Unda Urzáiz

*Coordinador Nacional de Urooncología de la AEU. Jefe de Servicio de Urología.
Hospital Universitario Basurto, Bilbao*

Recomendaciones para mejorar la calidad de vida

MEJORANDO LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Como hemos visto a lo largo de los capítulos precedentes, el cáncer de próstata es una enfermedad que se puede presentar en una variedad de estadios clínicos que difieren enormemente en cuanto a las posibilidades de tratamiento y a la percepción de la calidad de vida.

Solo el diagnóstico hace que pueda haber repercusiones en el aspecto físico, psicológico, esfera social, familiar, de relaciones interpersonales, laborales y económicas. En general, se debe procurar la misma autonomía que el paciente tenía antes del diagnóstico, haciendo una continua evaluación de su estado. Con ello podemos reducir el impacto que el diagnóstico de la enfermedad puede suponer, ayudando a mejorar la adaptación del paciente en todas las fases de la enfermedad. Para esto tenemos que tener en cuenta, además del estado de la enfermedad, la edad, el estado psicológico, las comorbilidades y los posibles tratamientos que pueden disminuir la calidad de vida sin mejorar significativamente la supervivencia y que, por tanto, deberían ser obviados.

En los estadios localizados en los que se aplica una terapia dirigida a la próstata, los síntomas más frecuentes son los del tracto urinario inferior. Son importantes las explicaciones dadas al paciente antes de someterse al tratamiento. Asumen mejor los efectos secundarios si previamente están informados de ellos. Un error que se suele cometer es minimizar los problemas para intentar quitar tensión a la situación que se genera con el diagnóstico y con los posibles tratamientos a los que se va a someter a los pacientes.

Una vez que los efectos secundarios están presentes, los consejos para mejorar su calidad de vida son importantes. Así, si padece incontinencia, la información

sobre absorbentes, tipos y costes, los ejercicios rehabilitadores y la posibilidad de recuperación con las unidades de suelo pélvico, los dispositivos quirúrgicos para disminuirla, mallas y esfínteres urinarios artificiales, harán minimizar su problema.

Si refiere disfunción eréctil, los consejos de pareja, tratamientos rehabilitadores del cuerpo cavernoso, fármacos orales, dosis y tomas, inyecciones intracavernosas, explicando su manejo y posibles efectos secundarios de su uso, dispositivos de vacío, enseñanza y costes, y el tratamiento quirúrgico con el implante de prótesis de pene, los tipos y evaluación de su destreza para el manejo, ayudan a superar el problema.

Otras veces son efectos generales, como cansancio, náuseas, vómitos y diarreas. Para todas ellas: hábitos de vida saludables, ejercicio moderado, cuidar la alimentación dependiendo del síntoma, realizar comidas variadas, ligeras y repartidas a lo largo del día, asegurando el aporte energético necesario^(1, 2).

En pacientes con patología coronaria o cardiopatía isquémica, si hay que poner un tratamiento hormonal por tener enfermedad avanzada, este está asociado a un incremento del riesgo de mortalidad global y, por tanto, debe ser informado⁽³⁾. También tenemos que prestar especial atención a la deficiencia de vitamina D, ya que la deprivación androgénica a largo plazo puede aumentar el grado de osteoporosis, lo que puede conllevar un aumento significativo de fracturas óseas^(4, 5). Si a esto añadimos que en pacientes mayores el riesgo de caídas aumenta en los 6 primeros meses desde el diagnóstico, y que además se puede agravar con medicaciones como antipsicóticos, sedantes, anticolinérgicos o mal estado visual del paciente, hay que prestar también atención a dichos riesgos e informar a pacientes y familiares.

Hay que tener en cuenta la polifarmacia, ya que los pacientes con 5 o más fármacos diarios tienen ingresos hospitalarios más frecuentes, y estos pueden hacer que se discontinúen los tratamientos que hayamos administrado.

Debemos valorar el estado nutricional del paciente, sobre todo si es de edad avanzada, por los efectos secundarios del cáncer de próstata y de su tratamiento.

Tenemos que evaluar el estado cognitivo que puede hacer aumentar las depresiones y la dependencia. El uso de anticolinérgicos para tratar los síntomas del tracto urinario inferior que puede provocar su enfermedad, los antipsicóticos, tranquilizantes, corticoides y opioides, se han asociado con un aumento del deterioro cognitivo.

El cansancio muchas veces va alineado con la depresión y no con la evolución de la enfermedad. Es uno de los síntomas que más disminuye la percepción de la calidad de vida⁽⁶⁾. También se suele asociar al dolor, al tratamiento empleado para tratar el

cáncer de próstata y a los niveles de hemoglobina. Pero si el síntoma principal es el dolor, no se deben restringir los tratamientos antiálgicos, ya que este síntoma es el que causa mayor impacto emocional en el paciente y su familia. Está demostrado que es el síntoma que más afecta a la relación interpersonal con la familia y amigos, y el que más desmotiva para hacer actividades cotidianas o ejercicio físico. Incluso el control del dolor está ligado a la supervivencia. Por ello es importante en todas las visitas preguntar por el nivel de dolor del paciente y cuantificarlo con alguno de los métodos validados para ello. Si las necesidades aumentan por mal control, el apoyo de las Unidades de Dolor y seguir manteniendo el contacto con el paciente es muy útil. Mejorar la comunicación con el paciente y la familia para que en todo momento sepan usar adecuadamente la analgesia prescrita⁽⁷⁾.

Las náuseas y vómitos que la quimioterapia puede producir también tienen un gran impacto en el entorno del paciente. Son mejor asumidos al ser esperados, pero la ayuda de antieméticos junto con consejos, como comidas ligeras, pequeñas cantidades y frecuentes, hacen que se toleren mejor.

La diarrea puede afectar al estado general del paciente y, por tanto, debe ser controlada para su limitación con fármacos antidiarreicos, aconsejando la ingesta de líquidos abundantes, dieta astringente, evitando alimentos ricos en fibra, grasos, café y bebidas gaseosas.

CUIDADOS PALIATIVOS

Los cuidados paliativos son una serie de actuaciones encaminadas a mejorar la calidad de vida del paciente y su familia⁽⁸⁾. Deben estar enmarcadas dentro de un régimen multidisciplinar. Deben tener en cuenta, sobre todo, el dolor, que, como hemos señalado anteriormente, es el síntoma referido por los pacientes como el que más disminuye la calidad de vida. También otros síntomas referidos al tracto urinario inferior, como retención urinaria, polaquiuria intensa, obstrucciones del tracto urinario superior. Se deben incluir evaluaciones del estado psicológico y necesidades sociales del paciente y familia.

Todo esto es importante tenerlo presente desde el diagnóstico para intentar prevenir y así reducir el posible sufrimiento que el cáncer de próstata puede generar. Hay que hacerlo desde el inicio de la enfermedad porque la creencia de que los cuidados paliativos se deben dejar para la fase final, cuando el paciente tiene síntomas importantes que los distintos tratamientos antineoplásicos o actuaciones urológicas no son capaces de resolver, es un concepto erróneo que hay que modificar. Menos de la mitad de los pacientes reciben cuidados paliativos, y de los que los reciben,

la mayoría lo hacen muy próximos al fallecimiento. Esto en muchos casos se debe al desconocimiento por parte de los facultativos que atienden a los pacientes o a la falta de Unidades de Cuidados Paliativos en los hospitales o Centros de Salud⁽⁹⁾.

Todas las actuaciones referidas en el punto anterior encaminadas a mejorar la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata son cuidados paliativos. Pero todo el esfuerzo no debe de acabar aquí. Los criterios para una consulta con las Unidades de Cuidados Paliativos están basados en el estado de la enfermedad, las características del paciente y las circunstancias sociales que le rodean. Se deberían consultar cuando el paciente tiene pocas opciones de tratamiento, síntomas no relacionados con el dolor, frecuentes ingresos hospitalarios o asistencias en urgencias, deterioro cognitivo, comorbilidades severas o barreras para una adecuada comunicación. Además, limitaciones de la familia o cuidadores, económicas, sociales y de dependencia hacen que la ayuda de las Unidades de Cuidados Paliativos sea más eficaz. Con las Unidades de Cuidados Paliativos y hospitalización a domicilio se reducen las asistencias en urgencias y los ingresos hospitalarios⁽¹⁰⁾.

Para hacer una análisis de la situación, se debe dividir a los pacientes en tres grupos⁽¹¹⁾: los que tienen una expectativa de vida de meses a años, los que la tienen de semanas a meses y los que están en fase terminal inminente de días a semanas, sabiendo que no es fácil encuadrar a los pacientes en un grupo determinado en muchas ocasiones.

En los dos primeros grupos es importante conocer cuáles son sus prioridades y el grado de conocimiento que el paciente quiere de su enfermedad y evolución, así como la información que quiere compartir y con quién quiere que se comparta^(12, 13).

En el tercer grupo la información debería bastar para que, si lo desea, poner en orden su vida pasada y dejar arreglada la situación después del fallecimiento, respetando en todo momento sus preferencias. A los pacientes de este grupo, no se les debería ofrecer terapias anticancerosas y sí un control de síntomas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

El paciente y, sobre todo, la familia, cuando los tratamientos antineoplásicos han dejado de hacer efecto y el cáncer sigue avanzando, la anorexia, caquexia y astenia que se produce en la fase final de la enfermedad, también debe ser informada y tratada. En los estadios terminales, muchos pacientes sufren anorexia que lleva a la caquexia y esta a la astenia, aunque hay veces que la caquexia no está asociada a la astenia y es producida por citoquinas y factores relacionados con el tumor, como la proteólisis muscular. El uso de estimulantes del apetito, como los corticoides, hacen mejorar la percepción de la calidad de vida emocional, aunque no sirva

para mejorar el aspecto físico, porque la mayor parte de las veces no sirven para disminuir la caquexia^(17, 18).

Tratamientos más agresivos, como nutrición enteral o parenteral, pueden servir únicamente para prolongar innecesariamente la vida del paciente⁽¹⁹⁾. Lo mismo que la sueroterapia en pacientes deshidratados. Es más importante tratar el síntoma de la boca seca que la hidratación, que se ha demostrado que no mejora la situación del paciente⁽²⁰⁾. En este sentido es importante la información y educación del paciente y familiares para paliar el efecto psicológico que estos síntomas provocan.

Se debe obtener información de si el paciente prefiere fallecer en su domicilio. Los estudios demuestran que los pacientes que fallecen ingresados tienen un nivel mayor de distrés emocional y físico que los que eligen hacerlo en su domicilio. Además encuentran niveles mayores de calidad de vida en los pacientes que tienen menos ingresos hospitalarios, menos tubos de alimentación artificial o tienen una relación mayor con los equipos médicos.

El insomnio es otro de los síntomas que afecta a la calidad de vida de los pacientes y familiares. Para tratarlo, las benzodiazepinas de acción corta⁽²¹⁾. Si lo que padece además es somnolencia diurna, administrar cafeína por la mañana y después de comer y dextroanfetaminas puede ser una opción para recuperar el ciclo del sueño nocturno⁽¹¹⁾.

Cuando el cáncer de próstata lleva al paciente al final de sus días, en esta situación el apoyo psicológico y, dependiendo de las creencias, el apoyo espiritual se ha demostrado muy útil.

Información al paciente y sus familiares

QUIÉN Y A QUIÉN

A pesar de que cada día se divulgan más datos y se tiene acceso a más información, la mayor parte de las personas asocian la palabra cáncer a muerte y a efectos secundarios de los tratamientos.

El valor más importante de la información es el factor emocional. Por ello, hay que tener en cuenta al transmitir la información, el médico que lo hace y el apoyo de familiares o algún amigo si no tuviese familia⁽²²⁾.

En el primer punto, quién da la información, es el urólogo, que posiblemente haya venido tratando al paciente desde hace años por síntomas del tracto urinario, el que le ha hecho las exploraciones necesarias, la biopsia diagnóstica y, por tanto, el que tiene el conocimiento de la enfermedad, el que debe darla. Todas estas consultas pasadas crean un vínculo que mejora la receptividad del paciente.

El segundo punto importante es el apoyo en la consulta de algún familiar. El estrés que supone el diagnóstico puede hacer que no tome partido en la conversación. Un acompañante puede ayudar a hacer preguntas o recordar la conversación posteriormente, cuando el paciente abandone la consulta y en su domicilio reflexione sobre el diagnóstico y las implicaciones que en su vida va a tener la nueva situación generada.

En el cáncer de próstata hay una variedad de tratamientos importante. El urólogo proporciona toda la información con la evidencia científica disponible hasta ese momento, pero no conoce las preferencias ni la situación personal de cada paciente. Es por esto que el paciente debe compartir esa información para tomar la decisión terapéutica compartida más adecuada para él⁽²³⁾.

CÓMO

La causa más común de insatisfacción de los pacientes es no ser informados apropiadamente sobre su condición y las opciones para tratarla⁽¹⁵⁾. La mayoría de los pacientes desean más información de la que reciben y muchos querrían una mayor participación en la toma de decisiones. En un estudio cualitativo y cuantitativo realizado en 58 Centros de Salud en España, se observó que al 60% de los pacientes que participaron les habría gustado que el médico les pidiese su opinión sobre lo que se podía hacer, pero percibieron que este no les animó a ello⁽²⁴⁾.

Se han puesto en marcha distintos procedimientos para la toma de decisiones compartida en función de las distintas instituciones y/o países, aunque en esencia, todos incluyen los mismos aspectos a tener en cuenta⁽²⁵⁾:

- Desarrollar una relación de confianza con el paciente, ofreciendo empatía y calidez. Es importante que exista una comunicación fluida y facilitar el discurso del paciente.
- Explorar y determinar las preferencias del paciente sobre la información que desea recibir (formato, cantidad...).

- Explorar y determinar las preferencias del paciente acerca de su papel en la toma de decisiones (como el riesgo que quieren asumir o el nivel de participación tanto suya como de amigos o familiares). Por ello, los clínicos deberían invitar a los pacientes a participar, identificar qué es lo que los pacientes necesitan para tomar las decisiones, apoyarles apropiadamente y ayudarles a tomar las decisiones cuando los pacientes prefieren delegar en ellos.
- Comprobar y responder a las ideas, preocupaciones y expectativas de los pacientes (como, por ejemplo, sobre las opciones de manejo de la enfermedad) atendiendo a las “pistas” que estos proporcionan.
- Identificar las opciones (incluyendo las ideas y la información que el paciente pueda tener), valorar la evidencia en el contexto del paciente individual; sin olvidar que no hacer nada también es una opción.
- Presentar la evidencia y ayudar al paciente a reflexionar y a evaluar el impacto de las alternativas en relación con sus valores y preferencias.
- Tomar o negociar la decisión en conjunto con el paciente y resolver posibles conflictos.

TOMAR LA DECISIÓN

En el cáncer de próstata, la decisión no se debe tomar de forma precipitada y eso hay que explicárselo a los pacientes. El desarrollo del tumor permite concertar una nueva consulta en la que resolver todas las dudas que surgen en la primera entrevista, los beneficios y riesgos de cada opción terapéutica, los efectos secundarios de los tratamientos, la supervivencia y la calidad de vida, que puede cambiar. Todo ello para compartir la información y tomar la decisión terapéutica con el urólogo y la familia.

Una comunicación empática, clara, seria, sin dudas, sin ambigüedades, sobre la enfermedad y su evolución es el punto más efectivo⁽²⁶⁾. Si el paciente y su familia entienden el lenguaje y todos los aspectos de la enfermedad, disminuye el estrés, incrementa la adherencia al tratamiento y mejora su calidad de vida. La mayor parte de los pacientes debería participar de las decisiones y en este tipo de cáncer la decisión de no tratar en determinadas circunstancias es una opción. Si se hace así, va a ser mejor aceptado el tratamiento, los posibles efectos secundarios que estos tienen y la evolución de la enfermedad^(27, 28).

VIVIR CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Una vez diagnosticado, el paciente y su familia deben aprender a vivir con la enfermedad. Dependiendo del estadio, tratamiento y pronóstico, deben hacer un ejercicio de responsabilidad no dejándose llevar por la desesperanza. Si por cualquier circunstancia la situación de estrés y angustia es importante, la consulta con el Departamento de Psicooncología puede ser de gran ayuda para no caer en estados depresivos que no harían sino empeorar la situación clínica y favorecer una disminución en la calidad de vida del paciente y su entorno más próximo.

Realizado el tratamiento, hay que hacer ver al paciente que debe seguir con su vida, pero sin olvidar que tiene que acudir a las visitas periódicas que se le marquen, y que el urólogo sigue compartiendo con él las expectativas y los temores que se le pueden seguir presentando. Estos, en muchas ocasiones, afloran una vez terminado el tratamiento, cuando tiene que volver a su vida cotidiana, con los posibles efectos secundarios que el tratamiento ha producido y no sintiéndose tan arropado por el equipo médico al programarle visitas con varios meses de demora para controlar su PSA y detectar signos de recidiva. Es por ello que el paciente y su familia deben seguir confiando en el urólogo y plantearle en las visitas todas esas dudas que les pueden surgir, como las posibilidades de recidiva, cómo se notaría una recidiva, qué hacer si se produce, etc.

También hay pacientes con un alto grado de ansiedad. En estos, hablar únicamente de las posibilidades de recidiva puede agravar su estado y, por tanto, conociéndolo, hay que intentar rebajar la tensión con la que vive, explicándole que el tratamiento se ha realizado para curar y no focalizando la conversación en la recidiva tumoral.

Si la recidiva se produce, una explicación clara de los siguientes pasos a realizar, tratamientos que pueden ser efectivos, cuidados paliativos, etc., deben estar basados, además de en el conocimiento del urólogo y la evidencia científica, en la confianza de la relación creada. Urólogos, pacientes y familiares deben implicarse en la decisión del tratamiento a elegir, beneficios, riesgos y efectos secundarios que ellos conllevan en la calidad de vida. Así, por ejemplo, en el tratamiento del carcinoma de próstata resistente a la castración, la quimioterapia con pocos beneficios en supervivencia puede provocar serios efectos secundarios que el paciente debe conocer y valorar para poder compartir la opción de tratarse o no⁽²⁹⁾.

Si la enfermedad avanza inexorablemente y no disponemos de más tratamientos efectivos para impedirlo, la periodicidad de las visitas se debe acortar. De este es-

tado la familia debe estar informada, compartiendo con ellos el final del proceso y ser aconsejada de los cuidados que deben respaldar un desenlace inminente para no provocar ingresos no necesarios en los hospitales⁽³⁰⁾.

Bibliografía

1. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, et al. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1993 Oct; 11(10):2.043-9.
2. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug; 8:CD008465.
3. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Sep 20; 24(27):4.448-56.
4. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jan; 175(1):136-9.
5. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000 Jan; 163(1):181-6.
6. Braun UK, Kunik ME, Pham C. Treating depression in terminally ill patients can optimize their physical comfort at the end of life and provide them the opportunity to confront and prepare for death. *Geriatrics* 2008 Jun; 63(6):25-7.
7. EAU Guidelines on pain management and palliative care. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
8. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva. 2002.
9. Hui D, Kim SH, Kwon JH, et al. Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center. *Oncologist* 2012; 17(12):1.574-80.
10. Sandgren A, Fridlund B, Nyberg P, et al. Symptoms, care needs and diagnosis in palliative cancer patients in acute care hospitals: a 5-year follow-up survey. *Acta Oncol* 2010 May; 49(4):460-6.
11. Palliative care. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 1-2014. www.nccn.org.
12. El-Jawahri A, Traeger L, Park ER, et al. Associations among prognostic understanding, quality of life, and mood in patients with advanced cancer. *Cancer* 2014 Jan 15; 120(2):278-85.

13. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, et al. Communicating With Realism and Hope: Incurable Cancer Patients' Views on the Disclosure of Prognosis. *JCO* 2005 May 20; 23(15):3.652.
14. Wentlandt K, Burman D, Swami N, et al. Preparation for the end of life in patients with advanced cancer and association with communication with professional caregivers. *Psychooncology* 2011 Jun. DOI: 10.1002/pon.1995.
15. Higginsen IJ, Constantini M. Communication in end-of-life cancer care: a comparison of team assessments in three European countries. *J Clin Oncol* 2002 Sep; 20(17):3.674-82.
16. Kinzbrunner BM. Hospice: what to do when anti-cancer therapy is no longer appropriate, effective, or desired. *Semin Oncol* 1994 Dec; 21(6):792-8.
17. Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2010 Dec; 11(3-4):107-17.
18. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012 Mar 7; 104(5):371-85.
19. Winter SM. Terminal nutrition: framing the debate for the withdrawal of nutritional support in terminally ill patients. *Am J Med* 2000 Dec 15; 109(9):723-6.
20. Good P, Cavenagh J, Mather M, et al. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Oct; (2). Assessed as up-to-date: 13 Feb 2011.
21. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Feb; 62(1):75-83.
22. Manne S, Badr H, Zaider T, et al. Cancer-related communication, relationship intimacy, and psychological distress among couples coping with localized prostate cancer. *J Cancer Surviv* 2010 Mar; 4(1):74-85.
23. Waldie M, Smylie J. Communication: the key to improving the prostate cancer patient experience. *Can Oncol Nurs J* 2012 Spring; 22(2):129-39.
24. Ruiz Moral R, Peralta Munguía L, Pérula de Torres LA, Olloqui Mundet J, Carrión de la Fuente T, Sobrino López A, et al. Opiniones y percepciones de los pacientes sobre su participación en la toma de decisiones en las consultas de medicina de familia. *Aten Primaria* 2012; 44:5-12.
25. Ruiz Moral R. La participación del paciente en la toma de decisiones: cuestiones controvertidas y una propuesta integradora y práctica. *FMC* 2011; 18(4):205-11.
26. De Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol* 2005 Jul; 17(4):345-50.
27. Furber L, Cox K, Murphy R, Steward W. Investigating communication in cancer consultations: what can be learned from doctor and patient accounts of their experience? *Eur J Cancer Care* 2013 Sep; 22(5):653-62.

28. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ 1995 May 1; 152(9):1.423-33.
29. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. N Engl J Med 2012 Oct 25; 367(17):1.616-25.
30. Smith TJ, Longo DL. Talking with patients about dying. N Engl J Med 2012 Oct 25; 367(17): 1.651-2.

Test de evaluación para acreditación

pautas de actuación y seguimiento en cáncer de próstata es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>

La evaluación se compone de 30 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>

