

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



MANEJO DEL CÁNCER DE PROSTATA, AVANZADO, RECIDIVADO

Dr. Alfredo Velasco Palma
Instructor Asociado
Depto. de Urología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Pese a los avances en la detección precoz del cáncer prostático, existe un grupo de pacientes que debuta con una enfermedad avanzada, lo que les confiere un peor pronóstico y muchas veces los deja fuera de la cirugía radical como alternativa de tratamiento. La frecuencia de este problema es variable. Johansson, en un estudio poblacional realizado en un área geográfica restringida de Suecia, detectó que un 24% de los pacientes ya tenía metástasis esqueléticas al momento del diagnóstico. En Chile, existen estudios anteriores a la introducción del APE que mostraban que la frecuencia de metástasis óseas en pacientes con cáncer con variaba entre 54 y 72%.

El tratamiento del cáncer de próstata depende del estadio clínico en el momento del diagnóstico. En el caso de tumores avanzados, el desafío diagnóstico más importante es determinar antes de una operación si realmente se trata de un tumor avanzado o si este es localizado. Las herramientas clínicas actualmente disponibles permiten algún grado de aproximación, pero sólo deben considerarse una intención, ya que la invasión cancerosa de la grasa periprostática, de las vesículas seminales y de los ganglios linfáticos regionales es un proceso microscópico, por lo tanto difícil de establecer preoperatoriamente, a lo que se suma la falta de un método de imágenes que permita detectar en forma temprana la diseminación tumoral.

Definiciones

Se define como cáncer de localmente avanzado el tumor que ha sobrepasado los límites de la cápsula prostática (estadio C o T3), pudiendo o no tener compromiso de las estructuras vecinas, como las vesículas seminales. Este es un tumor con un mejor pronóstico de sobrevida y con alternativas de tratamiento distintas de las de un cáncer avanzado, que por definición es aquel que tiene metástasis linfáticas (TX N1 o D1) o metástasis a distancia.

Estudio de diseminación

Como predictores preoperatorios de tumor avanzado se han estudiado múltiples parámetros clínicos y de laboratorio. El antígeno prostático específico (APE) es un elemento diagnóstico útil que permite orientar el estadio del tumor. Si bien los pacientes con APE menor de 10 ng/ml rara vez presentan compromiso óseo, este planteamiento tiene muchas variaciones. Por esto, el valor del APE no debe ser considerado aisladamente, sino que es necesario buscar su relación con otros índices, como el grado de diferenciación de Gleason, el porcentaje de tumor en la biopsia por punción y el tacto rectal. Incluso la integración de todas estas variables permite tener sólo una sospecha del estadio del tumor, por lo que el criterio clínico

sigue siendo el elemento más importante en la definición del estadio de un tumor y su mejor alternativa terapéutica.

La cintigrafía ósea se utiliza como parte del estudio preoperatorio en el cáncer de próstata, y sigue siendo el examen clave que permite detectar la presencia de metástasis óseas, que en el cáncer prostático son habitualmente de naturaleza osteoblástica. Su presencia define claramente las características de un cáncer avanzado, lo que hace posible orientar el tratamiento. Además se han utilizado las fosfatasas ácidas prostáticas y más recientemente una reacción de polimerasa en cadena (PCR), con lo cual se puede aumentar la detección de micrometástasis, no detectables a través de la cintigrafía tradicional. El APE también se ha utilizado como predictor de metástasis óseas, con un valor predictivo negativo de 99,7%.

La presencia de metástasis linfáticas regionales microscópicas no puede ser predicha, por lo que su positividad debe determinarse mediante cirugía, ya sea durante una linfadenectomía de etapificación, que se realiza antes de la prostatectomía radical o en una intervención de etapificación abierta o laparoscópica.

Hormonoterapia

Desde que Gutman demostró en 1938 la importancia de la enzima FAP en los pacientes con cáncer de próstata metastásico y que Huggins y Hodges la utilizaron como marcador tumoral en el seguimiento de los pacientes orquidectomizados, se han logrado importantes avances en el conocimiento de la conducta biológica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata.

Los cánceres de próstata necesitan para su desarrollo y progresión del estímulo hormonal androgénico, por lo que su deprivación produce un retardo en su crecimiento y una involución temporal en muchos de los tumores. Esto ha permitido resultados sorprendentes en cuanto a sobrevida, mejoría de los síntomas e incluso regresión de metástasis óseas.

Antes del desarrollo de la prostatectomía radical, la supresión hormonal fue el tratamiento de elección para el cáncer de próstata. Posteriormente, ésta se reservó como tratamiento alternativo y complementario en los estadios avanzados y como terapia adyuvante en los fracasos del tratamiento quirúrgico radical.

La castración quirúrgica, los estrógenos en dosis bajas y más recientemente los agonistas de Lh, son algunas de las alternativas utilizadas en el tratamiento de los estadios avanzados. En presencia de metástasis óseas, la hormonoterapia se asocia con una mejoría del 60 a 80% de los pacientes, aunque existe un 40-35% que presentan progresión de la enfermedad en los 12 primeros meses.

El tratamiento estándar propuesto para el manejo del cáncer avanzado es el bloqueo hormonal mediante agonistas LhRh, es decir un tratamiento farmacológico, mediante la inyección mensual del agonista, con lo cual se logra disminuir los andrógenos circulantes a menos de un 10%, siendo la diferencia determinada por los andrógenos suprarrenales.

Los trabajos iniciales de Crawford mostraron que la sobrevida era mejor si a esta forma de tratamiento se agregaba un bloqueador androgénico competitivo, como la flutamida, que bloquea también los andrógenos suprarrenales. Sin embargo, en el seguimiento alejado de la misma serie de enfermos se demostró que la flutamida no agregaba una mejor sobrevida a la castración aislada. Por esto, el uso de flutamida es cada vez más cuestionado y se prefieren las terapias simples.

El empleo de agonistas LhRh resulta cara y muchas veces impracticable, por lo que debe considerarse la posibilidad de realizar un bloqueo de similares características mediante una castración quirúrgica.

Un 50% de los enfermos tratados con análogos GnRh y flutamida fallecen durante los 3 primeros años, aunque pacientes con enfermedad menos extensa sobreviven como mínimo 5 años y existe un subgrupo (5-15%) que sobrevive más de 10 años. La causa de esta mayor sobrevida no ha sido explicada y se han sugerido teorías como ausencia de células neuroendocrinas, las que serían condicionantes de la resistencia androgénica de los tumores en estadios finales. Los datos actuales indican que la hormonoterapia temprana podría aumentar la sobrevida de los pacientes en comparación con la hormonoterapia diferida.

En el caso particular de nuestro centro, realizamos la hormonoterapia en forma precoz, ya que esto tiene un impacto inmediato sobre las lesiones óseas, disminuyendo la probabilidad de complicaciones óseas locales. Por otro lado, el efecto psicológico sobre el enfermo que conoce su condición, obliga a un tratamiento que refleje alguna disminución en los niveles de APE, que es el indicador de monitoreo de la enfermedad.

Prostatectomía radical en estadios C y D1

La prostatectomía radical como alternativa de tratamiento en estadios C y D1 (T3-N0 y TX N1), se ha planteado como una alternativa terapéutica desde el año 1973, con cifras de sobrevida libre de enfermedad a 5 y 10 años, comparables a las de tumores estadios B2 (T2c).

Sin embargo, esta forma de tratamiento no es universalmente aceptada, y sólo algunos grupos recomiendan su empleo. Los detractores señalan que se está tratando una enfermedad metastásica o sistémica con una terapia local que será insuficiente y agregan que la morbilidad del tratamiento es alta, por lo que no estaría justificado. La contraparte señala que si bien los pacientes tienen una enfermedad con diseminación local, el tratamiento quirúrgico permite eliminar parte importante o todo el tumor primario (T3 N0), mejorando el control de la enfermedad local y permitiendo un mejor futuro. Por otra parte, ha disminuido claramente la morbilidad del tratamiento mediante prostatectomía radical, siendo esta hoy día menor de un 5% y con poca significación clínica. Además, la prostatectomía radical puede ser acompañada de un tratamiento hormonal. Los trabajos de Zincke, en la Clínica Mayo, han mostrado curvas de sobrevida a 5 y 10 años muy superiores en los pacientes tratados con cirugía radical respecto a los tratados sólo con hormonoterapia.

La experiencia de nuestro grupo urológico ha sido tratar a estos enfermos mediante cirugía radical con hormonoterapia adyuvante. Según nuestros datos, la sobrevida global de los enfermos es mayor y la calidad de vida también mejora, disminuyendo el número de complicaciones locales agregadas del tumor, como hematuria, obstrucción urinaria y sepsis. La calidad de vida es claramente mejor que la de los pacientes tratados sólo con hormonoterapia, sin resección del tumor primario.

El tema aún no está resuelto, ya que el seguimiento de todas las series es escaso y falta correlacionar otras variables que acompañan al desarrollo del cáncer de próstata.

Radioterapia

La radioterapia externa se ha empleado como tratamiento para los cánceres de próstata localmente avanzados, con resultados a largo plazo similares a los de la prostatectomía radical. La morbilidad asociada al procedimiento es un tanto superior a la comunicada en la alternativa quirúrgica. El principal problema que plantea la radioterapia son los errores en la etapificación clínica del cáncer prostático, lo que determina que el seguimiento de muchas series no sea comparable al las de la cirugía radical.

En los estados actuales, el tratamiento con radioterapia para los estadios C (T3), no genera consenso entre los radioterapeutas, ya que existen muchas preguntas sin resolver, como por ejemplo: ¿Cuál es el significado de células tumorales viables en la biopsia por punción post radioterapia? ¿Cuáles son los valores de APE que se debiera esperar después de la radioterapia? ¿Es significativo sólo observar un descenso en su valor absoluto? ¿Un alza significa falla en el tratamiento?

En el grupo urológico de la Universidad Católica no utilizamos la radioterapia para los cánceres localmente avanzados y mantenemos una conducta quirúrgica agresiva, pues creemos que el control local de la enfermedad es mejor, con mayor sobrevida, menor morbilidad y menos complicaciones alejadas. En el caso de tumores avanzados con metástasis óseas y linfáticas, creemos que la radioterapia no tiene un rol específico y que la hormonoterapia es el tratamiento de elección.

Radioterapia intersticial con semillas de yodo 125

Los implantes de yodo radioactivo se utilizan desde 1970. Su uso es potencialmente útil en tumores localmente avanzados (T3 o C) y no están indicados en pacientes con estadios de enfermedad sistémica (D1). Las experiencias comunicadas no son del todo alentadoras en el seguimiento a 5 y 10 años, con progresión superior al 70% en este grupo de pacientes.

Una de las limitaciones de este tipo de braquiterapia es la distribución no homogénea de los implantes, lo que se ha intentado mejorar mediante el empleo de gradillas para instalarlos o mediante el uso de ecografía para dirigirlos. Aunque este enfoque se asocia a ventajas técnicas indudables, es poco probable que mejoren significativamente sus resultados.

El uso de radioterapia externa junto a la braquiterapia con Ir192 muestra similares resultados y una morbilidad asociada mayor.

Cáncer recidivado

Recidiva post prostatectomía radical

Esta situación se plantea en un paciente que fue sometido a una prostatectomía por un tumor estadio T1 o T2 (estadio A o B), con intenciones de curación, en el que se esperaba una sobrevida libre de enfermedad del orden de 80 a 90% a los 5 años. Si este enfermo presenta una recidiva bioquímica, es decir un aumento en los valores del APE, mayores a un valor indetectable, ($> 0,02$ ng/ml), significa que tenemos tumor viable en alguna parte.

Si esta recidiva es precoz, es decir a los pocos meses de realizada la cirugía, debemos suponer que hay tumor en el espacio prostático donde se realizó la cirugía. En esta situación el paciente se encuentra con cáncer presente, por lo que claramente necesita de algún tratamiento complementario a la cirugía para evitar el crecimiento de la neoplasia. La terapia de elección en esta situación es el uso de radioterapia externa local, la que busca eliminar células viables y mantener las expectativas de sobrevida iniciales. No existe consenso en el momento de indicar la radioterapia. El descenso del APE después de la radioterapia no es inmediato y pueden pasar hasta 6 meses hasta lograr un valor indetectable.

Cuando la recidiva bioquímica o alza del APE se produce más tardíamente, es necesario saber si la recidiva es local, en la zona operatoria, o a distancia para planear una terapia complementaria adecuada. Para ello debe realizarse un tacto rectal de rutina, idealmente complementar con ecografía prostática transrectal, buscando nódulos sospechosos, que de aparecer deben biopsiarse. También es necesario descartar metástasis a distancia con un cintigrama óseo. Si se encuentra enfermedad local, el tratamiento indicado es la radioterapia local, sin embargo sus expectativas de curación son menores y las de sobrevida similares a las del tratamiento hormonal, que es una alternativa planteable en este tipo de recidiva. En casos con metástasis a distancia, el tratamiento es el bloqueo androgénico mediante agonista LhRh o orquidectomía. Esto permite un control de la enfermedad por un largo periodo, aun teniendo presente que no estamos curando un tumor, sino que tan sólo retardando su crecimiento. Dadas las características biológicas de este cáncer, podemos esperar una aparición tardía de síntomas agregados y que la recidiva no sea la causa del fallecimiento.

Para indicar una terapia paliativa a seguir deben evaluarse cuidadosamente las expectativas de sobrevida del paciente.

Recidiva post irradiación

Cuando el tratamiento primario del tumor prostático fue la radioterapia, el enfermo debe monitorizarse mediante el empleo de APE, en forma similar al enfermo sometido a prostatectomía radical. A diferencia de los pacientes tratados quirúrgicamente, en que se espera niveles indetectables de APE, para la radioterapia posterior al tratamiento en la década del 80 se aceptaba el valor de referencia como límite o una determinación menor de 4 ng/ml.

Hoy día el consenso se ha fijado en 2 ng/ml. Sin embargo, más importante que un valor absoluto es la evolución en el tiempo, ya que aumentos sostenidos son indicación de actividad tumoral. Si el valor crece paulatinamente o sus aumentos son mayores del 20% cada 6 meses, debe sospecharse una recidiva.

Si el cintigrama óseo muestra ausencia de actividad tumoral, las alternativas de tratamiento complementario son restringidas. Se han comunicado algunos intentos con cirugía radical en enfermos previamente irradiados, pero sus resultados son desalentadores por la alta morbilidad asociada, mayor a un 33%, algunas de ellas significativas, como incontinencia de orina total. La decisión de llevar a cabo una prostatectomía de salvataje no es fácil de adoptar, puesto que la hormonoterapia temprana en estos casos puede asociarse con un índice de supervivencia similar y con una mejor calidad de vida. Es por esto que la indicación habitual es el uso de bloqueo hormonal, que permite mantener un control local de la enfermedad por un tiempo prolongado, y la respuesta depende básicamente del grado de diferenciación y ploidia del tumor.

Recidiva post terapia hormonal

Es difícil definir técnicamente una recidiva tumoral en estos casos, ya que el tratamiento con hormonoterapia habitualmente se considera un tratamiento paliativo, ya que el tumor primario está presente y tan solo hemos disminuido o anulado por un tiempo su potencial de crecimiento. Sin embargo, por las características de este tumor, es frecuente observar que muchos enfermos negativizan el APE después del tratamiento hormonal, y que éste puede elevarse posteriormente. En estos casos estamos frente a una "recidiva bioquímica", la que puede abordarse y tratarse como tal.

La conducta propuesta habitualmente es la suspensión de la flutamida en aquellos enfermos que aún la utilizan, con lo cual se ve un efecto transitorio de disminución del APE por unos meses, explicado por un fenómeno de down regulation de los receptores androgénicos. Este efecto es transitorio, pues se observa que el APE comienza a elevarse rápidamente, ante lo cual las herramientas terapéuticas son escasas, y todos con resultados variables de paciente a paciente.

Derivados estrogénicos. Entre las más utilizadas están dietilbestrol y los estrógenos conjugados, los que producen un alivio en la sintomatología ósea y un descenso transitorio en el APE. Su uso debe ser monitorizado en forma permanente con pruebas de coagulación, ya que aparte del riesgo cardiovascular propio de los estrógenos, estos producen trombopenia importante y anemia secundaria.

Ketoconazol. Si la alternativa anterior ha fallado, se puede emplear el ketoconazol, con el propósito de inducir una insuficiencia suprarrenal y lograr frenar la producción de hormonas ectópicas. Asimismo, se cree que produce una necrosis tumoral como efecto secundario. Cuando se utiliza esta alternativa, debe tenerse la precaución de agregar y suplementar corticoides, para evitar las complicaciones de la insuficiencia suprarrenal.

Quimioterapia. Cuando las alternativas anteriores han fallado, es poco más lo que podemos ofrecerle al paciente, y es en esta etapa donde surgen alternativas como la quimioterapia, buscando alguna forma adicional de tratamiento. Lamentablemente todavía no disponemos de una terapia efectiva. Se requiere con urgencia el desarrollo de una quimioterapia efectiva para el tratamiento del cáncer de próstata. Se necesitan agentes no específicos del ciclo celular, en lugar de fármacos que basan su acción sobre los mecanismos de duplicación del DNA. Nuestros esfuerzos deben centrarse en tratar a aquellos enfermos que han sido tabulados como hormono-resistentes, en los cuales las alternativas de tratamiento hormonal han fallado y el nivel de APE continua en ascenso.

Los criterios de ingreso para el tratamiento con quimioterapia de un cáncer de próstata refractario son un APE persistentemente elevado (al menos 2 controles separados por un mes), después de manipulación hormonal completa y suspendida la flutamida, expectativas de sobrevida adecuadas que permitan realizar quimioterapia y que no exista riesgo de toxicidad agregada a la patología de base.

Los esquemas actualmente propuestos condicionan su utilidad a la respuesta del APE, aunque la mejoría de la sintomatología general también puede ser un criterio de respuesta aceptado. En base a esto, los esquemas propuestos, utilizan fármacos como vimblastina, estramustina oral, etopósido oral y esquemas de más alto costo que incluyen taxol, todos estos con respuestas parciales que van desde un 22 a 33%.

Manejo de las complicaciones

En los pacientes con cáncer de próstata avanzado en que ha fallado todo intento de terapia, es fundamental ofrecer alternativas de tratamiento para las complicaciones derivadas del cáncer. El manejo del dolor es crítico, ya que las metástasis óseas son causa importante de consulta. Además es frecuente la obstrucción ureteral secundaria al proceso neoplásico o al bloqueo linfático. En los enfermos en que la próstata se encuentra en su sitio, ya sea porque han sido tratados con hormonoterapia exclusiva o radioterapia, la hematuria y la obstrucción urinaria son complicaciones que también deben de tenerse presentes y tratarse en su momento adecuado.

Publicaciones recientes han mostrado los beneficios potenciales del estroncio, del samario (Sr89) y de la radioterapia, como tratamiento paliativo del dolor producido por las metástasis óseas, lo que abre una nueva alternativa en el tratamiento de estos pacientes. Lamentablemente, se trata sólo de terapias paliativas, aunque su uso puede producir un alivio importante de la sintomatología, así como una regresión transitoria de las metástasis en el cintigrama.

Referencias escogidas

1. DeKernion J, Neuwirth A, Dorey F et al. Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. J Urol 1990; 144: 700 - 703.

2. William J. Catalona and Smith DS. 5 Year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837 - 1842.
3. Velasco A. Evolución del cáncer de próstata estadio D2 con manipulación hormonal. *Rev Chil Urol* 1996; 61: 17 - 25.
4. Rosenberg H, Valenzuela A, Martínez P. Cáncer de Próstata. Clasificación Morfológica. *Rev Chil Cir* 1977; 29: 84 - 89.
5. Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod D et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419 - 424.
6. Labrie F, Dupont A, Belanger A et al. New hormonal therapy in prostatic cancer. Combined treatment with LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982; 5: 267 - 275.
7. Martínez P; Castillo O. Ketoconazol en el tratamiento del cáncer prostático avanzado. *Rev Med Chil* 1995; 113: 309 - 311.
8. Fossa SD. Quality of life palliative radiotherapy in patients with hormone resistant prostate cancer. *Br J Urol* 1994; 74: 345 - 351.