

Reunión panel de expertos en cáncer de próstata

Prostate Cancer Expert Panel Meeting

Aura A. Erazo Valle-Solís¹, Juan Manuel Aguilar-Melchor², Salvador Aguilar-Patiño³, Carlos Arce-Toledo⁴, Ignacio Carvajal-Sánchez⁵, Sergio Ceballos-González⁶, Friedman Rafael Cepeda-López⁷, María Guadalupe Cervantes-Sánchez⁸, Roberto Cortez-Betancourt⁹, Martín Cruz-Rodríguez¹⁰, María Isabel Enríquez-Aceves¹¹, Jesús Rodolfo Favela-Camacho¹², Armando Fernández-Orozco¹³, Mario Flores-Martínez¹⁴, Amancio Gatica-Pérez¹⁵, Rafael González-Hernández¹⁶, Agustín Güemes-Meza¹⁷, Carlos Hernández-Hernández¹⁸, Mario G. Jáuregui-Chiu¹⁹, Ricardo A. Leal-Marroquín²⁰, Carlos Armando Leos-Gallardo²¹, Fernando Mendoza-Peña²², Jaime Osvaldo Monzoy-Vásquez²³, Karina Plascencia-García²⁴, Edmundo Ramírez-Corona²⁵, Marco Antonio Rodríguez-Zamudio²⁶, Pedro Romero-García²⁷, Mónica Edith Serna-Camacho²⁸, Julio César Velasco-Rodríguez²⁹

► RESUMEN

Aunque el carcinoma prostático es una neoplasia que ha aumentado su incidencia durante los últimos años, la medicina ha progresado significativamente en la

comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad; hoy se dispone de un arsenal más amplio y efectivo para su diagnóstico, tratamiento médico y abordaje quirúrgico. México muestra las mismas tendencias epidemiológicas que el resto de las naciones y

1Coordinadora de Oncología del CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE.

2Oncólogo del Hospital del ISSSTE Vasco de Quiroga, en Morelia, Michoacán;

3Cirujano urólogo del Hospital del ISSSTE Vasco de Quiroga, en Morelia, Michoacán;

4Urólogo del Hospital del ISSSTE Zaragoza, en México, DF;

5Cirujano y urólogo del Hospital Regional del ISSSTE, en Puebla, Puebla;

6Maestro en Ciencias y Urología del HMTO del ISSSTE, en Colima, Colima;

7Oncólogo de la Clínica Hospital del ISSSTE Dr. Miguel Trejo Ochoa, en Colima, Colima;

8Jefe del Servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, en México, DF;

9Jefe del Servicio de Urología del CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, en México, DF;

10Urólogo del Hospital Regional del ISSSTE 1º de Octubre, en México, DF;

11Médico oncólogo del Hospital Regional del ISSSTE, de León, Guanajuato;

12Urólogo del Hospital Regional del ISSSTE, de Culiacán, Sinaloa;

13Jefe del Servicio de Radioterapia del CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, en México, DF;

14Cirujano y urólogo, Servicio de Urología del Hospital del ISSSTE, en Tepic, Nayarit;

15Cirujano oncólogo del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla;

16Urólogo del Hospital Regional del ISSSTE, en León, Guanajuato;

17Cirujano oncólogo, Hospital Regional del ISSSTE, en Irapuato, Guanajuato;

18Oncólogo adscrito al Hospital Regional del ISSSTE, en Oaxaca;

19Patólogo, hematólogo, Coordinador de Programas Secretariales del CMN 20 de Noviembre, del ISSSTE, en México, DF;

20Urólogo del Hospital Regional del ISSSTE, en León, Guanajuato;

21Urólogo del Hospital Regional del ISSSTE, en Hermosillo, Sonora;

22Urólogo del Hospital del ISSSTE Adolfo López Mateos, en México, DF;

23Urólogo del Hospital Regional del ISSSTE Presidente Juárez, en Oaxaca;

24Cirujana y uróloga del Hospital Regional del ISSSTE Dr. Francisco Galindo Chávez, en Torreón, Coahuila;

25Urólogo del Hospital del ISSSTE Vasco de Quiroga, en Morelia, Michoacán;

26Urólogo del Hospital General del ISSSTE, en Hermosillo, Sonora;

27Oncólogo y radioterapeuta del Hospital Regional del ISSSTE, en Veracruz;

28Oncólogo del Hospital Regional del ISSSTE Adolfo López Mateos, en México, DF;

29Oncólogo del Hospital del ISSSTE 1º de Octubre, en México, DF.

Correspondencia: Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís, Correo electrónico: auraer@prodigy.net.mx, Teléfono: 04455-5402-3310

los especialistas que participan en el tratamiento del carcinoma prostático requieren una constante actualización de los criterios que rigen el manejo actual. Por consiguiente, este documento establece recomendaciones para la atención del carcinoma prostático.

▷ OBJETIVOS

Este informe tiene la finalidad de actualizar, optimizar y regular el tratamiento del carcinoma prostático (CaP) y establecer la terapéutica idónea de esta neoplasia que representa un grave problema de salud pública en México y el mundo. La unificación de criterios para su abordaje terapéutico hará posible conseguir mejores resultados clínicos en general. La atención del CaP, como la del cáncer en general, es compleja y exige la participación de varios especialistas calificados. Por esa razón se requieren pautas correctas que estandaricen el tratamiento de los múltiples casos clínicos atendidos a nivel nacional y que faciliten las medidas interdisciplinarias del carcinoma prostático.

▷ METODOLOGÍA

Los integrantes del panel de expertos en cáncer de próstata, especialistas en el tratamiento de pacientes con carcinoma de próstata, analizado desde la perspectiva de diversas disciplinas (oncología médica, urología, oncología quirúrgica y radiooncología), se reunieron en marzo del año 2010 con el fin de revisar los aspectos más relevantes del tratamiento actual del cáncer de próstata, a la luz de la información especializada más reciente y en concordancia con los lineamientos publicados y actualizados.

Las revisiones de esta reunión y los conceptos incluidos en este documento se enfocaron en los aspectos relacionados con el tratamiento del CaP, sin profundizar en su naturaleza ni en su etiología y aspectos fisiopatológicos bien conocidos por los expertos participantes; en cuanto al diagnóstico, clasificación y estadificación de la enfermedad, sólo se refieren en función de las propuestas de tratamiento.

Se aplicó un cuestionario de tipo Delphi antes de la reunión para que, con base en él, se predeterminaran los conceptos nuevos y potencialmente controversiales objeto de análisis. El tema se dividió en grupos de trabajo. Después de deliberar, cada grupo, presentó sus resultados ante el pleno para su discusión abierta. Siempre que fue posible se otorgó un valor de recomendación y un peso de la evidencia para cada recomendación.

▷ ANTECEDENTES

Mejorar el tratamiento clínico del carcinoma prostático es un objetivo de salud en México y el resto del mundo, dado que se trata de una de las neoplasias con mayores efectos en la sociedad moderna, con tasas elevadas de prevalencia y morbilidad entre los varones mayores. La causa primaria del CaP se desconoce a pesar de que se han identificado en alto grado los mecanismos subyacentes. Por lo tanto, se ha reconocido la necesidad de instituir terapia hormonal desde 1941, cuando los trabajos de Huggins y Hodges demostraron que la supresión de testosterona entre los enfermos tenía efectos terapéuticos.¹ A casi 70 años de esa observación, la ablación hormonal, así como la cirugía y la quimioterapia, son todavía los pilares del tratamiento del cáncer de próstata.

El tratamiento quirúrgico, que en la forma de castración fue el abordaje primario del CaP para eliminar la producción de hormonas, evolucionó hasta la prostatectomía radical: una decisión terapéutica inmediata o mediata para la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, en años recientes se ha cuestionado su valor en enfermos de edad avanzada o individuos con una comorbilidad significativa y quienes al final fallecen, en una gran proporción, por causas distintas del cáncer.² Muchos de estos individuos reciben hoy día un tratamiento sintomático, con recursos paliativos para no afectar su calidad de vida. La mayoría de estos sujetos es de edad avanzada y aquellos que no lo son cursan con otras enfermedades o enfrentan circunstancias que limitan las posibilidades terapéuticas convencionales. Es por ello que se controlan con una muy estrecha vigilancia de los valores del antígeno prostático específico (APE), al tiempo que sólo reciben tratamiento paliativo (incluida la cirugía paliativa) dentro del concepto terapéutico que se reconoce como *vigilancia expectante* (seguimiento minucioso sin tratamiento inmediato). Esto significa que cada vez son más los pacientes ancianos o con un estado físico comprometido que no se someten a una resección radical.

En 2006, Cullen y colaboradores publicaron un estudio con más de 3 000 pacientes, en el cual se valoró el uso de la vigilancia expectante en una población con edad promedio de 68.7 años, sometidos a una vigilancia media de 54.7 meses; en ese protocolo se observó que la vigilancia de los niveles de APE tiene una importancia trascendental para el pronóstico.³ Hoy en día, el antígeno prostático específico no sólo se estudia en función de sus concentraciones séricas, sino que también se determinan su velocidad y densidad como marcadores pronósticos, que pueden ser aún más sensibles que las concentraciones séricas del antígeno.⁴

▷ SISTEMA GRADE DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

El sistema GRADE clasifica la evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones o guías clínicas. Es fruto de un esfuerzo internacional por uniformar el registro de la calidad de la evidencia presentada en los trabajos publicados, así como una forma para orientar la metodología en la elaboración de guías, lineamientos y recomendaciones clínicas. Lo sugirió el *British Journal of Medicine* en 2006, ya que ofrece una independencia clara entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Al valorar la calidad de la evidencia se consideran cuatro aspectos: riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La calidad se define como *alta* cuando es poco probable realizar más investigación que cambie la estimación del efecto ya establecida. Se define como *moderadamente alta* cuando se considera que llevar a cabo más investigación podría tener repercusiones que cambien el estimado del efecto. Se califica *baja* cuando es muy probable efectuar más investigación que cambie la percepción del efecto. Por último, se estima *muy baja* si cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema GRADE califica la calidad de la evidencia como A, B, C y D para *alta*, *moderada*, *baja* y *muy baja*, respectivamente, mientras que la fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para *fuerte* (1), *débil para recomendar el uso* (2), *débil para desaconsejar el uso* (3) y *fuerte para desaconsejar el uso* (4).

▷ TRATAMIENTO POR ETAPAS: T1A/T1B-T2C

El abordaje terapéutico del cáncer de próstata localizado incluye cuatro formas: 1) prostatectomía radical (PR); 2) radioterapia, Rt conformacional, IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y Rt intersticial (braquiterapia); 3) hormonoterapia; y 4) vigilancia activa. En cuanto al tratamiento sugerido para los cánceres de próstata confinados al órgano, se señaló que éstos deben categorizarse por etapas de la siguiente manera:

- **Etapa T1:** tumor no clínicamente evidente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
- **Etapa T1a:** tumor detectado como hallazgo, con una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
- **Etapa T1b:** tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
- **Etapa T1c:** tumor identificado mediante biopsia.

- **Etapa T2:** tumor limitado a la próstata, clínicamente evidente.
- **Etapa T2a:** el tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
- **Etapa T2b:** tumor que abarca > 50% de un lóbulo.
- **Etapa T2c:** el tumor abarca ambos lóbulos.

No existe consenso sobre el tratamiento ideal para el cáncer de próstata localizado. Es necesario realizar estudios clínicos aleatorios y controlados que demuestren que el tratamiento activo disminuye la mortalidad en comparación con la vigilancia activa (WW, *watchful waiting*). Además, el tratamiento activo supone el riesgo de precipitar episodios adversos que modifican la calidad de vida. Por lo tanto, debe individualizarse el abordaje terapéutico, en función de las características de cada paciente, y éste debe intervenir en el tratamiento al participar en las decisiones ante las alternativas a seguir.

▷ TRATAMIENTO DE LA ETAPA T1A

- **Vigilancia activa.** Es el tratamiento recomendado para el cáncer de próstata localizado con un puntaje de Gleason < 7 y < 10 años de expectativa de vida.

Grado 3 de recomendación.

- **Prostatectomía radical.** Es el procedimiento opcional en pacientes jóvenes con una buena expectativa de vida, en especial con Gleason de 8 a 10.

Grado 3 de recomendación.

- **Radioterapia.** Modalidad terapéutica opcional en pacientes jóvenes con una larga expectativa de vida, en especial con Gleason de 8 a 10. Considerar mayor grado de complicación en caso de resección transuretral previa de la próstata, especialmente con braquiterapia.

Grado B de evidencia.

- **Hormonoterapia.** No se considera un tratamiento opcional.

Grado C de evidencia.

- **Combinación.** No se considera un tratamiento opcional.

Grado C de evidencia.

▷ TRATAMIENTO DE LAS ETAPAS T1B-T2C

- **Vigilancia activa.** Se recomienda en pacientes con Gleason < 7, APE < 10 ng/mL y

expectativa de vida < 10 años, así como en sujetos que rehúsan los abordajes curativos por sus complicaciones potenciales.

Grado B de evidencia.

- **Prostatectomía radical.** Se recomienda en enfermos con una expectativa de vida > 10 años, que aceptan las complicaciones vinculadas con el tratamiento. En los varones con riesgo intermedio (T2a; APE, 10-20 ng/mL; Gleason, 7) y alto (T2b y T2c; APE > 20 ng/mL; Gleason, 8 a 10), debe realizarse linfadenectomía ampliada por el riesgo elevado de afectación de ganglios linfáticos.

Grado A de evidencia.

- **Radioterapia.** Equivalente en resultados a la resección, siempre y cuando se aplique terapia conformacional o IMRT. Está indicada en particular entre pacientes con expectativa de vida > 10 años que acepten las complicaciones derivadas del tratamiento. Para individuos con contraindicación quirúrgica. La braquiterapia se recomienda en un subgrupo de pacientes de riesgo bajo.
- **Hormonoterapia.** Es posible en pacientes sintomáticos que requieren la paliación sintomática y no son aptos para un tratamiento curativo.

Grado C de evidencia.

- **Terapia combinada.** La hormonoterapia neoadyuvante más prostatectomía radical (HTN) no ha demostrado ningún beneficio.

Grado A de evidencia.

- **HTN más RT.** Ofrece mejor control local. Carece de beneficio en la supervivencia.

Grado B de evidencia.

- **HT más RT.** Hormonoterapia (2-3 años) más radioterapia: es mejor que la radioterapia sola en tumores de alto riesgo.

Grado A de evidencia.

▷ TRATAMIENTO POR ETAPAS: T3-T4

Incluye las siguientes categorías:

T3: pacientes con invasión focal a la cápsula prostática.

- **T3a:** extensión extracapsular unilateral o bilateral.
- **T3b:** extensión a vesículas seminales unilateral o bilateral.

T4: tumor que invade estructuras adyacentes.

- El control primario del cáncer de próstata en estadio o etapa T3 debe ser multimodal,

debido a la elevada probabilidad de afectar ganglios linfáticos y/o márgenes positivos de la resección.

Grado 1A.

- El bloqueo androgénico neoadyuvante anterior a la prostatectomía radical no ofrece una ventaja significativa en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión, de acuerdo con un meta-análisis.

Grado 1B.

- La terapia neoadyuvante no se relaciona con mejoría de las variables patológicas locales. El bloqueo androgénico adyuvante tras una PR ha sido siempre controversial.

Grado 2C.

- La actualización más reciente del *Early Prostate Cancer Trial* ha mostrado que no hay ningún beneficio en la supervivencia libre de progresión con la adición de 150 mg/día de bicalutamida luego de una prostatectomía radical, aunque sí se observa un beneficio en la tasa de supervivencia global de los varones con CaP localmente avanzado.

Grado 1B.

▷ TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los términos tratamiento diferido y vigilancia activa (WW, *watchful waiting*) se usan para describir una conducta terapéutica que incluye el criterio activo de posponer el tratamiento hasta que sea necesario. Hay que establecer vigilancia estrecha en los pacientes sometidos a WW. La vigilancia activa ha surgido como una alternativa terapéutica en sujetos con riesgo bajo de progresión, según algunos datos que demostraron que el CaP bien diferenciado tiene una supervivencia específica del cáncer a 20 años de 80% a 90%. Por esa misma razón, también se ha recomendado en el tratamiento de los pacientes muy ancianos con diagnósticos de CaP, que muy probablemente fallecerán por otras causas diferentes del CaP y no hay razón para afectar su calidad de vida con un abordaje radical. El grado de Gleason, el estadio clínico y el APE son factores de riesgo ampliamente aceptados que predicen la probabilidad de progresión. La información publicada permite emitir algunas recomendaciones como las que se presentan en la siguiente **Tabla** (las opciones terapéuticas se presentan de acuerdo con el estadio de la neoplasia).

Prostatectomía radical (PR). El tratamiento primario del CaP de estadio T3a debe ser multimodal, en virtud de la elevada probabilidad de afectación de ganglios linfáticos y/o márgenes positivos de la resección. La sobreestadificación del CaP cT3 es relativamente frecuente y ocurre en el 13% a 27% de los casos. Aunque todavía está en discusión, es cada vez más evidente que la resección tiene un papel en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada, con excelentes tasas de supervivencia global y específica del cáncer a los 5, 10 y 15 años, de 95%, 90% y 79%, respectivamente.

Grado 2B.

Hormonoterapia. La hormonoterapia, como tratamiento único, se recomienda sólo entre pacientes que cursan con enfermedad localmente avanzada y que no aceptan los riesgos que implican otros tratamientos con fines curativos, o bien que tienen una sobrevida menor de cinco años. Esto se observa en el estudio de Irvensen y colaboradores, en el cual no se demostró un aumento de la sobrevida en los sujetos que utilizaron el bloqueo androgénico.

Grado 1A.

Radioterapia. En pacientes con enfermedad T3 de bajo riesgo se recomienda la radioterapia de 75 Gy en adelante, fraccionada en 36 a 41 sesiones, lo cual consigue una mejoría de la sobrevida de 69% frente a 60% cuando se utiliza una dosis menor de 75 Gy.

Grado 2A.

Terapia combinada. En la enfermedad de alto riesgo, la radioterapia externa con dosis escaladas mejora la supervivencia libre de enfermedad bioquímica, pero parece ser insuficiente para prevenir el riesgo de recidiva fuera de la pelvis. Por lo tanto, es obligatorio el bloqueo androgénico neoadyuvante y adyuvante durante dos años para mejorar de manera significativa la supervivencia global y la específica de cáncer.

Grado 2A.

Radioterapia posquirúrgica inmediata. Ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de recidiva clínica o biológica en 20% a cinco años en aquellos pacientes con márgenes positivos multifocales y Gleason < 7 y APE < 0.01.

Grado 2B.

Prostatectomía radical más tratamiento neoadyuvante. Mostró mejoría en la supervivencia, por lo que su uso es aconsejable.

Grado 2B.

Guía de tratamiento primario del cáncer de próstata⁵

T3-T4	Vigilancia activa (WW)	Es una opción en pacientes asintomáticos con estadio T3, grado Gleason ≤7 y una esperanza de vida <10 años (Grado 2C)
	Prostatectomía radical	Opcional para pacientes seleccionados con una enfermedad limitada ≤T3a, Gleason ≤8, APE <20 ng/mL, y una esperanza de vida >10 años (Grado 2B)
	Radioterapia	T3 de bajo riesgo con una esperanza de vida >5-10 años. Parece ser beneficioso un aumento de dosis >75 Gy. T3 de alto riesgo con una esperanza de vida >5-10 años. Parece ser beneficioso un aumento de dosis >78 Gy + hormonoterapia. Si esto no está disponible, es posible recomendar una combinación con tratamiento hormonal (Grado 2A)
	Hormonoterapia	Pacientes sintomáticos, extensa enfermedad T3-T4, concentraciones de APE elevadas (>25 ng/mL), pacientes con una expectativa de vida < 5 años. Mejor que WW (Grado 1A)
	Combinación	La radioterapia más tratamiento hormonal parece ser mejor que la radioterapia sola (Grado 2A). HTN + prostatectomía radical: no se ha demostrado ningún beneficio (Grado 2B). Prostatectomía y radioterapia inmediata en paciente con márgenes quirúrgicos positivos multifocales (Grado 2B)

TRATAMIENTO

▷ TRATAMIENTO POR ETAPAS: N+ y M0

El cuadro de N+ y M0 se define como enfermedad diseminada. Los factores que deben considerarse son los siguientes:

1. Evaluación preoperatoria con N+ categóricamente sugestiva de metástasis ganglionares.
2. Examen transoperatorio positivo.
3. N+ luego de una prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral extensa.

▷ TRATAMIENTO

Terapia hormonal con bloqueo androgénico total y con una mejoría de la sobrevida total de 49% a 72%. La

terapia hormonal como adyuvante, es decir, en el paciente operado, ofrece un beneficio en la sobrevida con duración del tratamiento de dos a tres años. Se considera que el sustento racional para el uso de la terapia hormonal es el siguiente:

1. Se trata de una enfermedad dependiente de hormonas.
2. No existe beneficio de un tratamiento radical como resección y RT en presencia de enfermedad diseminada.
3. El beneficio de la terapia hormonal se conoce ampliamente en etapas clínicas por arriba de la N⁺ M₀ también consideradas como enfermedad diseminada.
4. El paciente con N⁺ M₀ tiene enfermedad diseminada y el valor de cualquier modalidad terapéutica para la enfermedad metastásica microscópica se desconoce.
5. Los niveles de evidencia para las otras alternativas tales como resección, radioterapia y vigilancia activa (WW) son de categoría C.

El panel de expertos propone la integración de un grupo de investigación en cáncer de próstata que aporte pacientes para establecer de manera correcta las etapas clínicas al momento del diagnóstico, en virtud de que la etapa antes analizada supone en particular una dificultad diagnóstica.

▷ QUIMIOTERAPIA

- En pacientes sólo con elevación del APE es preciso documentar dos elevaciones consecutivas del APE sérico por encima de un valor de referencia.

Grado B de evidencia.

- Antes del tratamiento, el APE sérico debe ser >5 ng/mL para asegurar una correcta interpretación de la eficacia terapéutica.

Grado B de evidencia.

- Se deben considerar con cada paciente los beneficios potenciales de la quimioterapia y los efectos secundarios esperables.

Grado B de evidencia.

- En el CaP metastásico refractario a la terapia hormonal, el docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada tres semanas ofrece un beneficio significativo en la supervivencia y representa el tratamiento de referencia.

Grado A de evidencia.

- El paciente debe continuar con análogos de LhRH.

Grado B de evidencia.

- En metástasis óseas sintomáticas secundarias a CaP resistente a la terapia hormonal, el tratamiento de elección es el docetaxel con prednisona (hasta la progresión o la intolerancia con un máximo de 10 ciclos) + ácido zoledrónico (único aprobado por la FDA para el cáncer de próstata).

Grado A de evidencia.

- Segunda línea de tratamiento con mitoxantrona-prednisona hasta la progresión o la intolerancia (máximo de 10 ciclos).

Grado B de evidencia.

- Se debe considerar para el CaP indiferenciado sin variedad neuroendocrina el mismo esquema de quimioterapia para el CaP metastásico refractario al tratamiento hormonal, docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada tres semanas.

Grado B de evidencia.

- Para los pacientes con CaP y variedad neuroendocrina el esquema de elección es CBP-etopósido.

Grado B de evidencia.

- En pacientes resistentes a la hormonoterapia, sin histología neuroendocrina, se recomienda el esquema de quimioterapia con docetaxel en dosis de 75 mg/m² cada tres semanas con prednisona (5 mg BID).

Grado 1A.

- En sujetos con tan sólo elevación del APE es necesario documentar dos elevaciones consecutivas del APE sérico por encima de un valor de referencia.

Grado B de evidencia.

- En metástasis óseas sintomáticas secundarias a CaP sin respuesta a la hormonoterapia, el tratamiento de elección es el docetaxel más prednisona (hasta la progresión o la intolerancia con un máximo de 10 ciclos) más ácido zoledrónico (único aprobado por la FDA para el cáncer de próstata).

Grado A de evidencia.

- Segunda línea de tratamiento con mitoxantrona-prednisona hasta la progresión o la intolerancia (máximo de 10 ciclos).

Grado B de evidencia.

- Se recomienda la administración de tratamientos paliativos tales como radionúclidos, radioterapia externa y suministro adecuado de analgésicos.

Grado B de evidencia.

▷ TRATAMIENTO PALIATIVO

- Administración de zoledronato a pacientes con metástasis esqueléticas (hasta por dos años como máximo, con control de la depuración de creatinina en orina de 24 h, previa aplicación y evaluación estomatológica por el riesgo de necrosis de mandíbula).

Grado A de evidencia.

- Administración temprana en el control de las metástasis óseas dolorosas de tratamientos paliativos, como radionúclidos, radioterapia externa y prescripción adecuada de analgésicos.

Grado B de evidencia.

▷ DOCETAXEL MÁS PREDNISONA O MITOXANTRONA MÁS PREDNISONA PARA EL CaP AVANZADO

El estudio con quimioterapia basada en docetaxel en el CaP avanzado TAX 327 se llevó a cabo para evaluar el docetaxel administrado cada tres semanas (D3), semanalmente (D1) más mitoxantrona (M), cada esquema (D3 y D1) con prednisona (P) entre 1 006 varones con cáncer de próstata metastásico resistente a la terapia hormonal. El análisis original, realizado en agosto de 2003, mostró tasas significativamente mejores de supervivencia y respuesta para dolor, antígeno prostático específico (APE) y calidad de vida en el brazo D3P comparado con el MP. El trabajo se publicó en el 2008, con reporte en marzo de 2007 de datos de 310 muertes adicionales (total, 867 muertes). El efecto sobre la tasa de supervivencia en D3P respecto de MP fue significativo con un seguimiento prolongado ($p = 0.004$). La mediana de tiempo de supervivencia fue de 19.2 meses (IC 95%, 17.5 a 21.3 meses) en el grupo con D3P, 17.8 meses (IC 95%, 16.2 a 19.2 meses) en el grupo con D1P y 16.3 meses (IC 95%, 14.3 a 17.9 meses) en el grupo con MP.

Más pacientes sobrevivieron ≥ 3 años en los grupos con D3P y D1P (18.6% y 16.6%, de manera respectiva) comparados contra el grupo con MP (13.5%). Se observaron tendencias similares en supervivencia entre los grupos de tratamiento en varones $>$ y $<$ 65 años de edad, en aquéllos *con* y *sin* dolor en el periodo inicial y aquéllos con un APE $>$ y $<$ a la mediana del valor de 115 ng/mL. En conclusión, los autores señalan que el estudio TAX 327 confirma que la supervivencia de varones con cáncer de próstata resistente a la terapia hormonal metastásico es significativamente mayor

después del tratamiento en el brazo con D3P que en el de MP. Se observaron resultados constantes entre los subgrupos de pacientes.

▷ TERAPIA HORMONAL (SUPRESIÓN DE TESTOSTERONA)

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de larga acción, como buserelina, goserelina y leuprolida, tienen una función muy importante en el tratamiento médico moderno del CaP. En la neoadyuvancia, el sustento racional para administrar estos análogos consiste en usarlos para reducir el volumen tumoral, así como los campos de radiación y los efectos adversos, de tal modo que se recobre la sensibilidad del tejido a la radioterapia. Esta medida tiene como desventajas la pérdida de la libido y la potencia, así como los rubores. Diversos estudios publicados apoyan el empleo de goserelina, leuprolida, buserelina y acetato de ciproterona. Aunque la privación androgénica de largo plazo se vincula con riesgo de refractariedad a la terapia, el conocimiento actual sobre la recuperación es limitado y pocos pacientes han descrito cuál es el tiempo de recuperación luego de periodos de tres meses de terapia con leuprolida o goserelina. El tiempo de recuperación con buserelina tampoco se ha investigado.

La neoadyuvancia reduce la incidencia de márgenes positivos en seis de siete estudios prospectivos aleatorizados. Sin embargo, el beneficio no se acompaña de efectos en el tiempo quirúrgico, menor sangrado, porcentaje de transfusión y días de estancia hospitalaria. Además, no hay un menor porcentaje de ganglios metastásicos o diferencias en la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global. La neoadyuvancia puede disminuir el volumen y mejorar el porcentaje de resección completa en pacientes con CaP cT3. Sin embargo, la mayor parte de los estudios aleatorizados no ha demostrado un incremento de la supervivencia aunque se registre una disminución del APE en prácticamente todos los pacientes. Por lo tanto, la neoadyuvancia no es una recomendación estándar en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado.

Grado 2.

▷ ADYUVANCIA

El bloqueo androgénico adyuvante posterior a prostatectomía radical siempre ha sido controvertido. El estudio *Early Prostate Cancer Trial* señala que no es posible emitir recomendaciones en pacientes con afectación microscópica de los ganglios linfáticos, lo que lleva a concluir

que existe un beneficio en la supervivencia global en el cáncer de próstata localmente avanzado, mas no beneficio de la supervivencia libre de progresión. Por otro lado, Sartor, Lifsey y colaboradores aseveran que, entre los pacientes con CaP posterior a orquiektomía quirúrgica o a base de LHRH, se pretende controlar las concentraciones de APE como un paliativo que no afecte su calidad de vida. En un trabajo realizado con esta clase de pacientes se probó la nilutamida en la dosis aprobada por la FDA (150 mg/día). En un 50% de los pacientes se habían utilizado antiandrógenos como bicalutamida y flutamida. La administración de nilutamida redujo en grado sustancial el APE en nueve de 12 pacientes, con reducción >50% en cuatro de 12 enfermos. Sólo un individuo cursó con náusea. Los autores concluyeron que la nilutamida puede retrasar la progresión en pacientes sin respuesta a la privación hormonal primaria. Tres personas requirieron discontinuación de la terapia por los efectos adversos.⁶

Antiandrógenos Administración a corto plazo	Para reducir el riesgo del fenómeno de llamada en pacientes con enfermedad metastásica avanzada que recibirán agonistas LHRH (Grado 1B)
Antiandrógenos no esteroideos	Monoterapia primaria como alternativa a la castración en pacientes con CaP localmente avanzado (Grado 1B)

Indicaciones de la hormonoterapia

▷ BLOQUEO HORMONAL INTERMITENTE

El objetivo del bloqueo hormonal intermitente es mejorar la calidad de vida (recuperar la vida sexual) y disminuir los costos del tratamiento sin comprometer la eficacia de la terapia; se recomienda iniciar la intermitencia después de un año del tratamiento, con un seguimiento cada tres meses con APE y reiniciar el tratamiento cuando el APE sea de 10 ng/mL.

▷ SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA HORMONOTERAPIA

En el seguimiento de la hormonoterapia es necesario evaluar a los pacientes a los tres y seis meses tras el inicio del tratamiento. Se deben realizar una medición del APE sérico, tacto rectal y una cuidadosa evaluación de los síntomas, con objeto de valorar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios.

- Se debe ajustar el seguimiento a cada paciente en particular, de acuerdo con los síntomas, factores pronósticos y el tratamiento prescrito.
Grado C de evidencia.
- En personas con enfermedad de estadio M0 con buena respuesta al tratamiento se debe realizar una revisión cada seis meses, con anamnesis dirigida de la enfermedad, tacto rectal y determinación de un APE sérico.

Grado C de evidencia.

- En pacientes con enfermedad de estadio M1 con buena respuesta al tratamiento se deben programar revisiones cada tres a seis meses. Un seguimiento mínimo debe incluir una anamnesis dirigida de la enfermedad, tacto rectal y una medición del APE sérico, a menudo complementada con la determinación de la hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina.
Grado C de evidencia.
- Si se registra la progresión de la enfermedad o el paciente no responde al tratamiento prescrito, se debe individualizar el seguimiento.
Grado C de evidencia.

Indicaciones de la hormonoterapia

Indicación de castración	Comentarios
M1 sintomática	Para paliar los síntomas y reducir el riesgo de secuelas potencialmente catastróficas de la enfermedad avanzada (compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, obstrucción ureteral, metástasis extraesqueléticas) (Grado 3)
M1 asintomática	Castración inmediata para retrasar la progresión a un estadio sintomático y prevenir complicaciones graves relacionadas con la progresión de la enfermedad (Grado 1B)
N+	Castración inmediata en metástasis macroscópicas para prolongar la supervivencia libre de progresión (nivel de evidencia: 1B) e incluso supervivencia global (grado de recomendación: 1A). No se puede emitir una recomendación final para la afectación ganglionar microscópica
Localmente avanzado M0	Castración inmediata para mejorar la supervivencia global (Grado 1B)
Localmente avanzado sintomático Localmente avanzado asintomático y no elegible para tratamiento local definitivo	(Grado 4 de recomendación)

- No deben realizarse pruebas de imagen sistemáticas en pacientes estables.

Grado B de evidencia.

▷ **GUÍA PARA LAS MANIOBRAS HORMONALES SECUNDARIAS, QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTO PALIATIVO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A LA HORMONOTERAPIA**

- Debe considerarse el efecto del retiro del antiandrógeno tras suspender la flutamida o la bicalutamida y nilutamida, a cuatro y seis semanas respectivamente.

Grado B de evidencia.

- No existe una clara recomendación acerca de cuál es la medicación más efectiva en las maniobras hormonales secundarias, ya que no hay datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados.

Grado C de evidencia.

▷ **DEFINICIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A LA TERAPIA HORMONAL**

- Concentraciones séricas de castración de la testosterona.
- Tres elevaciones consecutivas de APE separadas dos semanas entre sí con dos incrementos del 50% respecto del nadir.
- Omisión del antiandrógeno al menos durante cuatro semanas.*
- Progresión del APE a pesar de las maniobras hormonales secundarias.*
- Progresión de lesiones óseas o partes blandas.

* Es preciso haber realizado al menos la suspensión del antiandrógeno u otra manipulación hormonal secundaria para cumplir los criterios del CaP refractario a la hormonoterapia.

Conclusiones de la hormonoterapia

En **neoadyuvancia**, la hormonoterapia en cáncer de próstata localmente avanzado antes de radioterapia con análogos LHRH disminuye la carga tumoral y mejora la sensibilidad a la radioterapia. La neo adyuvancia prequirúrgica no se considera una opción.

2

En **adyuvancia**, la hormonoterapia es controversial. No existen recomendaciones en la enfermedad ganglionar microscópica exclusivamente y su beneficio se observa sólo en la enfermedad localmente avanzada al mejorar la supervivencia global, sin beneficio en la supervivencia libre de progresión.

El bloqueo hormonal en el CaP avanzado retrasa la progresión, disminuye el riesgo de complicaciones y ayuda a paliar efectivamente los síntomas. No incrementa la supervivencia.

1B

En el CaP avanzado todas las formas de castración tienen eficacia terapéutica equivalente (orquiektomía, DES, análogos de LHRH: buserelina [9.45 mg trimestral SC], goserelina [10.8 mg trimestral o 3.6 mg mensual SC], leuprolida [trimestral IM])

1B

En el CaP metastásico la adición de un antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, nilutamida) a la castración puede proporcionar una discreta ventaja en la supervivencia global, si bien se relaciona con un incremento de episodios adversos, disminución de calidad de vida y aumento de los costos

1A

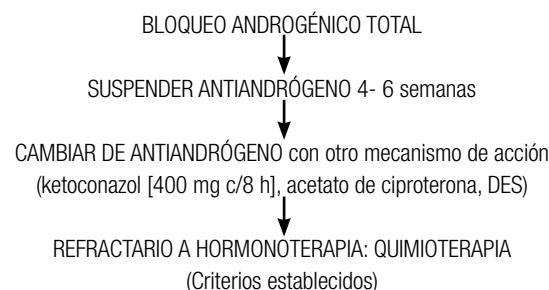
El tratamiento hormonal intermitente mejora la calidad de vida sin comprometer la eficacia. Los resultados de estudios aleatorios y prospectivos están en espera

2

En el cáncer de próstata avanzado, el bloqueo hormonal inmediato reduce significativamente la progresión, así como las complicaciones, en comparación con el tratamiento diferido

1B

FLUJOGRAMA



▷ **CONCLUSIONES DE LA HORMONOTERAPIA**

REFERENCIAS

1. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293.
2. Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004; 6 (Suppl 7): S3-S11.
3. Cullen J, Wu H. Watchful waiting among men diagnosed in a military health beneficiary setting: outcomes and follow-up. (ASCO 2006, Abstr. No. 3) Oral Presentation Session A.
4. D'Amico AV, Ming-Hui Chen. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *NEJM* 2004;351:125-135.
5. Sabin LH, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 6thed. New York: Wiley-Liss, 2002.
6. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D, Kantoff PW, Taplin ME, Sartor O, Oh WK. Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(6):783-6.