

Normas de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Urológico

Actualización 2009

CÁNCER DE PRÓSTATA

Dr. Gonzalo Azúa Córdova

Dra. Ileana González Herrera

A.1 Generalidades

En Costa Rica, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer en hombres, con una tasa ajustada de 56,1 por 100.000 hombres para el año 2004. Además, es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, con una tasa de mortalidad ajustada de 16,4 por 100.000 hombres para el año 2007¹.

A.2 Estudio Diagnóstico

En el estudio diagnóstico es fundamental la detección temprana, ya que solo cuando el cáncer es órgano-confinado podremos ofrecer un tratamiento potencialmente curativo y por tanto, de un mejor pronóstico. Tomando en cuenta que, aproximadamente las dos terceras parte de los hombres con cáncer de próstata morirán por otras causas, es importante tener claro que la finalidad del diagnóstico temprano es identificar aquellos hombres con tumores clínicamente significativos, es decir tumores con riesgo de diseminarse y causar morbilidad y muerte. Sin embargo, no es posible establecer aun si el diagnóstico temprano y el tratamiento del cáncer reducen efectivamente la tasa de mortalidad.

A.2.1 Tumores Clínicamente Significativos

Son aquellos que presentan alguna de las siguientes características²:

1. Gleason ≥ 7 .
2. Volumen > 0.5 ml.
3. Tiempo de duplicación del APE < 6 meses.
4. Paciente con expectativa de vida > 10 años.

Grupo de Riesgo: Todos los hombres mayores de 50 años o aquellos mayores de 40 años de raza negra o con el antecedente familiar (padre o hermanos) de cáncer de próstata.

Estudio: Tacto Rectal (TR) y Antígeno Prostático Específico (APE) anual en hombres a partir de 40 ó 50 años según grupo de riesgo y con expectativa de vida de al menos 10 años.

A.2.2 Tacto Rectal

Los hallazgos sospechosos de malignidad son:

1. Aumento de la consistencia.
2. Nódulos.
3. Asimetría.
4. Borramiento de bordes.

Cuando no se encuentran estos hallazgos se denominará tacto negativo (entiéndase no sospechoso de malignidad).

A.2.3 Antígeno Prostático Específico (APE)

Dado que la eyaculación puede producir elevación del APE, la muestra de sangre debe tomarse después de 72 horas de la última eyaculación. Deberá esperarse al menos 6 semanas si el paciente ha sufrido un proceso inflamatorio, una biopsia prostática o ha estado con sonda. En caso de una infección urinaria o prostática conocida, el paciente deberá ser sometido a antibioticoterapia durante ese lapso de espera.

A.2.4 Ultrasonido Transrectal (USTR)

Es de gran valor para detectar zonas sospechosas de malignidad de las que podrán tomarse biopsias dirigidas. También, permite determinar el volumen prostático en forma más precisa o sugerir invasión extraglandular o de vesículas seminales.

El ultrasonido por si solo no excluye la presencia de cáncer prostático, por lo tanto, cuando existe indicación para realizar una biopsia de próstata, la cual debe realizarse sin importar los hallazgos al ultrasonido.

A.2.5 Biopsia de Próstata

Indicaciones:

1. Antígeno prostático específico mayor de 4 ng/ml.
2. Tacto rectal sospechoso.
3. Incremento significativo del antígeno: Si la velocidad de incremento del APE es mayor de 0.75 ng/ml/año, se debe biopsiar.
4. Hiperplasia adenomatosa atípica en biopsia previa.

Serie de biopsias^{3,12,15}:

1. Biopsiar la zona periférica incluyendo muestras de base, parte media y ápex, tanto del lado derecho como izquierdo.
2. Además, biopsiar cualquier área hipoecoica en zona periférica.
3. Adicionalmente Incluir biopsias de cada zona de transición.
 - a. Si el APE es mayor de 20 ng/ml
 - b. Si es segunda, tercera, etc. serie de biopsias.

Biopsia negativa

Si la biopsia es negativa, se hará control a los 6 meses con TR y APE. Si continúa la sospecha de cáncer, debe repetirse la biopsia incluyendo ahora muestras de la zona de transición.

Si la biopsia muestra hiperplasia adenomatosa atípica (microglandular) o se reporta como “sospechosa pero no diagnóstica de cáncer”, debe repetirse la biopsia.

Biopsia Positiva

Cuando confirmamos el diagnóstico de cáncer de próstata debemos establecer su estadio para definir la conducta terapéutica.

A.3 Estadiaje

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de próstata, este se debe estadiar clínicamente, para lo cual contamos con:

A.3.1 Tacto Rectal

Permite la valoración de la glándula, definir tamaño y localización de cualquier área sospechosa (induración o nódulo) y posible extensión extraprostática.

A.3.2 Laboratorio

1. Fosfatasa alcalina (FA): Su elevación hace sospechar compromiso óseo.
2. Antígeno Prostático Específico: Los niveles de APE nos permiten establecer el riesgo de enfermedad organoconfinada, localmente avanzada o diseminada^{8,9,18}.

A.3.3 Biopsia (Histología)

Permite determinar el grado de diferenciación y por ende de agresividad del tumor (se utiliza la escala de Gleason).

A.3.4 Gammagrafía Ósea

Indicaciones en estadiaje

1. Sospecha de metástasis óseas.
2. Tumor clínicamente localizado y APE > 20 ng/ml.

A.3.5 Ultrasonido Transrectal

Valoración por posible extensión extraprostática del tumor o invasión de vesículas seminales.

A.3.6 Ultrasonido Transabdominal

Valoración de las cadenas ganglionares ilíacas y paraaórticas, hígado y el tracto urinario.

A.3.7 Linfadenectomía Pélvica Bilateral

Valoración por metástasis a ganglios linfáticos. No realizarla en tumores clínicamente localizados si:

1. APE < 10 ng/ml.
2. APE < 20 ng/ml y Gleason ≤ 6.

A.4 Tratamiento

Una vez que el paciente se ha estadiado, se le debe ser informar de las opciones de tratamiento con que cuenta, para que en conjunto con el médico tratante se establezca la conducta definitiva. En estadios tempranos las posibilidades en el manejo son: vigilancia, radioterapia o cirugía radical; y en casos especiales la terapia de supresión androgénica. Cuando el estadio es avanzado, las opciones en el manejo son: vigilancia, terapia de supresión androgénica, antiandrógenos, radioterapia, bifosfonatos y/o quimioterapia.

A.4.1 Estadio Temprano

Estadios T1a-T1b-T1c-T2a-T2b-T2c.N0 M0

A.4.1.1 Observación

Son candidatos para vigilancia clínica:

1. Pacientes con expectativa de vida menor de 10 años y
2. Tumores bien diferenciados (Gleason ≤ 6) y/o
3. Tumores no palpables (estadio T0-T1a-T1b-T1c) y/o
4. APE < 10 ng/mL

A.4.1.2 Radioterapia

Son candidatos para radioterapia con acelerador lineal:

1. Pacientes >70 años y
2. Pacientes con tumores con Gleason ≥ 8 y/o
3. APE > 20 ng/mL sin evidencia metástasis a distancia.
4. Paciente de cualquier edad con enfermedad asociada que contraindique cirugía radical.

A.4.1.3 Prostatectomía Radical

Son candidatos para prostatectomía radical:

1. Pacientes con expectativa de vida de al menos 10 años y
2. APE < 20 ng/mL. y
3. Grado de Gleason ≤ 7 .

A.4.1.4 Terapia de supresión androgénica

Son candidatos para terapia de supresión androgénica:

1. Pacientes > 70 años con
 - a. APE > 20 ng/mL ó
 - b. Tumor extenso ó
 - c. Incremento acelerado del APE (duplicación < 6 meses).
2. Neoadyuvante a Radioterapia en pacientes de alto riesgo recidiva. (*ver Riesgo de Recurrencia en el punto A.5.2*)

A.4.1.5 Falla de Terapia Curativa

1. Post prostatectomía radical cuando APE > 0. 2 ng/mL (en al menos 3 determinaciones con mínimo 2 semanas de diferencia entre ellas).
 - a. Si se trata de recidiva local el manejo es radioterapia.
 - b. Si se sospecha enfermedad recidivante sistémica el manejo es hormonoterapia.
2. Post radioterapia
 - a. Cuando APE > 0.5 ng/ml ó
 - b. Incremento del APE en 3 determinaciones consecutivas a partir del nadir. Espacio entre las determinaciones 3 a 6 meses.

El APE nadir se define como el nivel más bajo de APE medido luego de la radioterapia.

Cuando el APE se eleva posterior a radioterapia el manejo es hormonoterapia.

A.4.2 Estadio Avanzado

Estadios T3a-T3b-T4a-T4b. N1. M1a-M1b-M1c

Aunque se acepta que el cáncer de próstata nunca deja de ser hormonodependiente, durante el tratamiento se reconocen 2 etapas del cáncer de próstata avanzado:

1. Cáncer Hormonodependiente
2. Cáncer hormonoindependiente u hormonorefractario.

(ver definiciones en el punto A4.2.5)

A.4.2.1 Etapa Hormonodependiente

A.4.2.1.1 Terapia de supresión androgénica

Primera línea: Indicaciones

1. Pacientes en quienes ha fallado la terapia curativa (*ver Falla de terapia curativa en el punto A.4.1.5*).
2. Extensión extraprostática durante cirugía radical.
3. Enfermedad metastásica.
4. APE > 20 ng/mL.

Segunda línea: Antiandrógenos

Flutamida 250 mg tid (considerar bicalutamida* en pacientes con intolerancia a flutamida).

Indicación:

1. Pacientes en quienes ha fallado la terapia de supresión androgénica de primera línea. (*ver definición adelante en el punto A.4.2.5*)
2. La supresión androgénica es la primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de próstata avanzado; además, si se documenta enfermedad ósea metastásica debe iniciarse tratamiento con bisfosfonatos.
3. Aún en pacientes que recaen después de supresión androgénica central, los receptores de andrógenos permanecen activos y la supresión de testosterona debe ser continuada.

4. Terapia hormonal antiandrogénica secuencial adicional debe ser considerada cuando existe falla a la terapia inicial.
5. En pacientes en quienes se documenta enfermedad progresiva a pesar del tratamiento antiandrónico, el antiandrónico debe ser suspendido.

A.4.2.2 Etapa Hormonorefractaria con metástasis

CÁNCER DE PROSTATA AVANZADO

Terapia sistémica para pacientes con enfermedad recurrente o metastásica hormona-refractaria y ablación androgénica incluyen:

1. Uso de bisfosfonatos si hay evidencia de enfermedad ósea metastásica.
2. Quimioterapia sistémica: Regimen basado en Docetaxel* es preferido por beneficio documentado en sobrevida. Mitoxantrone* con prednisona ha demostrado beneficio paliativo en pacientes con metástasis ósea dolorosas.
3. Radioterapia paliativa (ver apartado de radioterapia)
4. Cuidado paliativo.

CUADRO 1. Tratamientos

TIPOS DE SUPRESION ANDROGÉNICA

1. Orquiectomía bilateral
2. Agonistas LHRH: Acetato de goserelina (Medicamento no LOM)

TERAPIA ANTIHORMONAL ANTIANDROGENICA

1. Flutamida (Medicamento LOM)
2. Bicalutamida (Medicamento no LOM)

BISFOSFONATOS

1. Acido Zolendrónico (Medicamento LOM)

QUIMIOTERAPIA

1. Docetaxel (Medicamento no LOM)
2. Mitoxantrone (Medicamento no LOM)

*NOTA: Los medicamentos no LOM serán tramitados de acuerdo a los lineamientos de solicitud de la Lista Oficial de Medicamentos 2010 CCSS.

A.4.2.3 Radioterapia

1. Recidiva local: Cuando exista evidencia de recidiva única en sitio de la anastomosis uretrovesical o sospecha de la misma por aumento del APE luego de un año de la cirugía.
2. Radioterapia Paliativa: Para control del dolor debido a metástasis ósea preferiblemente única.

A.4.2.4 Definiciones

Cáncer Hormonorefractario: Paciente con cáncer de próstata que presenta progresión de la enfermedad a pesar de bloqueo androgénico óptimo.

Progresión de la enfermedad: Aumento del Antígeno Prostático Específico en al menos dos determinaciones consecutivas o aparición de metástasis nuevas o aumento en las ya existentes.

Bloqueo Androgénico Óptimo: Testosterona sérica en niveles de castración (< 50 ng/ml)

Falla de la terapia hormonal de primera línea: Se refiere a aquellos pacientes que a pesar de terapia de bloqueo androgénico óptimo presentan progresión de la enfermedad.

Falla de la terapia hormonal de segunda línea: Paciente que presenta progresión de la enfermedad a pesar de estar recibiendo antiandrógenos.

A.5 Anexos

A.5.1 Clasificación TNM

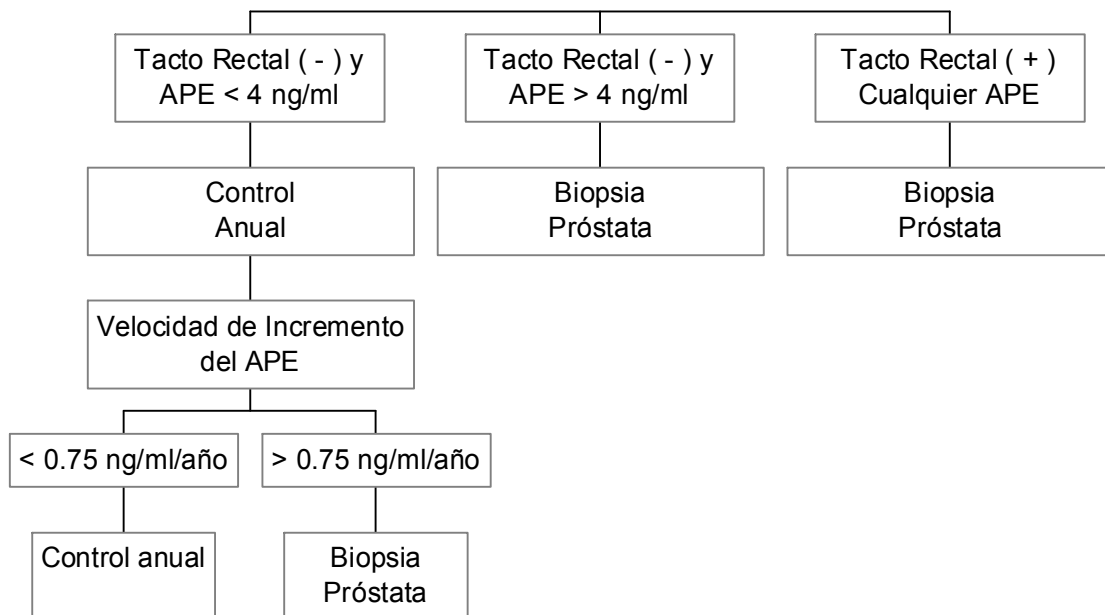
Tumor primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente inaparente, no visible por imágenes
T1a	Tumor como hallazgo histológico incidental < 5% del tejido resecado < de 3 chips
T1b	Tumor como hallazgo histológico incidental > 5% del tejido resecado > de 3 chips
T1c	Tumor identificado por biopsia por aguja tomada por APE
elevado	
T2	Tumor confinado a la próstata
T2a	Tumor que involucra la mitad o menos de un lóbulo
T2b	Tumor que involucra más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos
T2c	Tumor que involucra ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática
T3a	Extensión extraprostática unilateral Extensión extraprostática bilateral
T3b	Invasión de Vesículas Seminales
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a Vesículas Seminales
T4a	Tumor que invade cuello vesical y/o esfínter externo y/o recto
T4b	Tumor invade músculos elevadores y/o está fijo a la pared pélvica
Ganglios Regionales (N)	
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de invasión ganglionar regional
N1	Metástasis a ganglios regionales
Metástasis a Distancia (M)	
M0	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Linfáticos no regionales
M1b	Hueso
M1c	Otros sitios con o sin enfermedad ósea

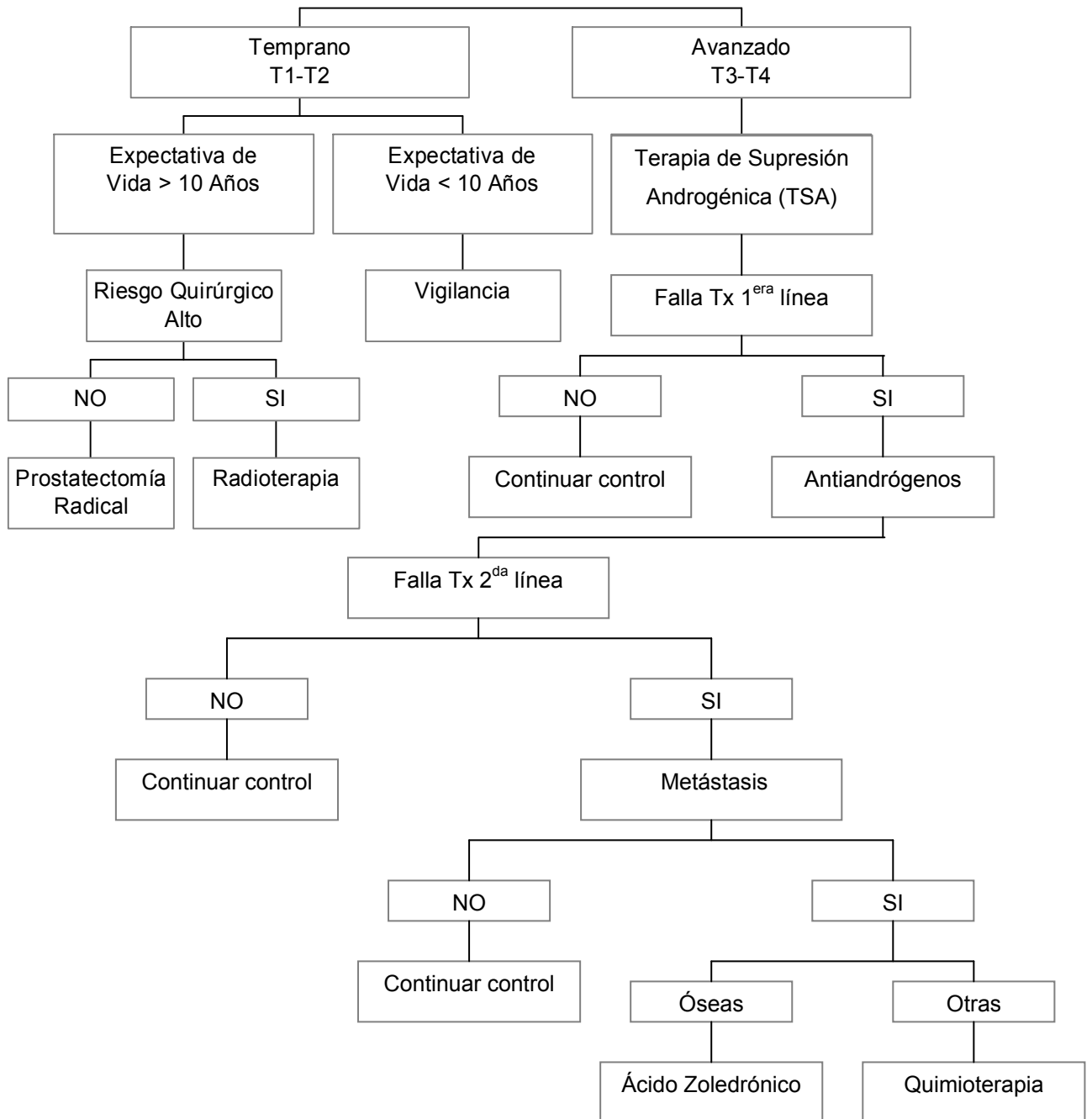
A.5.2 Riesgo de Recurrencia

Bajo Riesgo	T1c-T2a y APE \leq 10 ng/ml y Gleason \leq 6	> 85% a 5 años sobrevida libre APE
Riesgo Intermedio	T2b o APE 10 a 20ng/ml ó Gleason 7	Aproximadamente 50 % a 5 años libre APE
Alto Riesgo	T2c ó APE > 20 ng/ml ó Gleason \geq 8	33% a 5 años libre APE

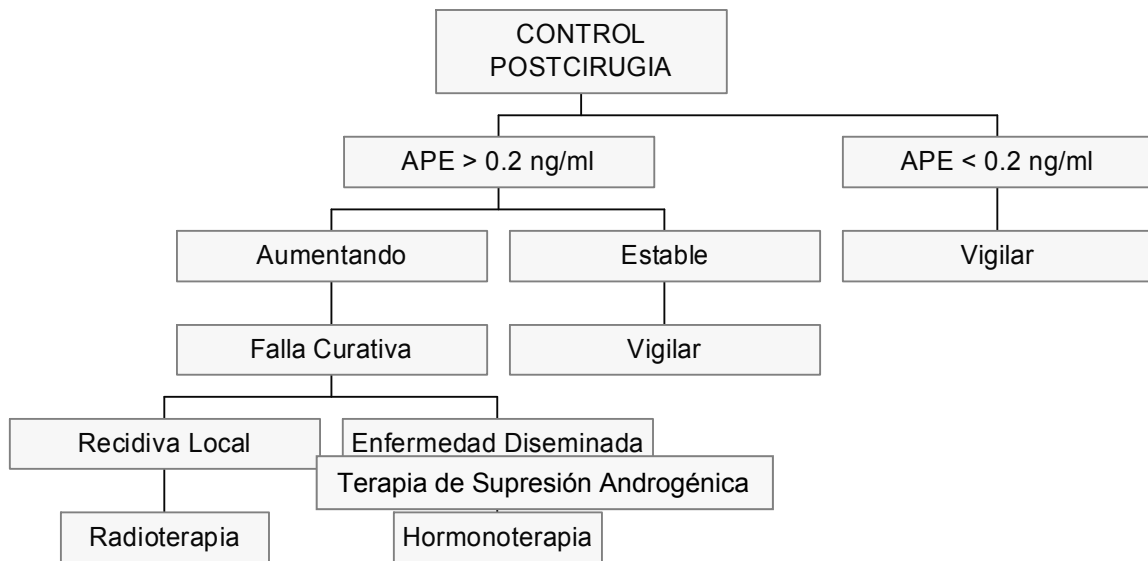
A.5.3 Algoritmo para Diagnóstico de Cáncer de Próstata



A.5.4 Algoritmo para Tratamiento de Cáncer de Próstata



A.5.5 Algoritmo de Manejo Post Prostatectomía Radical



A.6 Referencias

1. Ministerio de Salud de Costa Rica, Registro Nacional de Tumores. 2008.
2. American Urological Association. Prostate-Specific antigen (PSA) Best Practice Policy. *Oncology* 14 (2): Feb 2000.
3. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K: The optimal systematic biopsy scheme should include 8 rather 6 biopsies: results of prospective clinical trial. *J Urol* 163: 163-167. 2000.
4. Epstein J, Potter S: The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies. *J Urol* 166: 402-410. Ago 2001.
5. Borboroglu P, Sur R, Robnerts J, Amling C: Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intrepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 166: 866-870. Set 2001.
6. Ziada A, Crawford D: Radiation therapy after radical prostatectomy. *Digital Urology journal*. www.duj.com/article/zaida.html
7. Polascik T, Oesterling J, Partin A: Prostate specific antigen: A decade of discovery- what we have learned and where we are going. *J Urol* 162: 293-306. Ago 1999.
8. Partin AW, Yoo JK, Carter AB, et al: *J Urol* 150:110-114. 1993.
9. Pienta K, Sandler H, Sanda M, Hollenbeck B: *Cancer Management. A multidiplinary approach*. Fifth edition 2001. [Cancer network.com](http://CancerNetwork.com)
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Oncology Practice Guidelines*, 2000.
11. Algaba, F: *Atlas de Patología de los Tumores Urogenitales*. Fundación Puigvert. Barcelona, España. 1991.
12. Fleshner N, Fair W: Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J Urol* 157: 556-558. Feb 1997.
13. Ornstein D, Oh J, Herschman J, Andriole G: Evaluation and management of the man who has failed primary curative therapy for prostate cancer. *Urol Clin NA* 25 (4): 591-601. Nov 1998.

14. Partin A, Kattan M, Subong E, Walsh P, Wojno K, Oesterling J, Scardino P, Pearson J: Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer. A Multi-institutional Update. *Jama* 277 (18):1445-1451. May 1997.
15. Durkan et al: Extended core biopsy protocol may improve prostate cancer detection. *BJU International* 89:33-39, 2002. <http://www.health-news.co.uk>
16. Kozlowski J, Ellis W, Grayhack J: Advanced Prostatic Carcinoma. Early versus late endocrine therapy. *Urol Clin N.A.* 18 (1): 15-24, Feb 1991.
17. Moreira O, Goldemberg L: Tratamiento hormonal del cáncer de próstata avanzado. *Revista Urología Panamericana.* 12 (1): Enero-Marzo, 2000.
18. Huggins C, Hodges V: 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* 1: 293-297, 1941.
19. Partin A, Kattan M, Subong E, Walsh P, Wojno K, Oesterling J, Scardino P, Pearson J: Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer. A Multi-institutional Update. *JAMA* 277 (18): 1445-1451. Mayo 1997.
20. Scardino P: American Urological Association Meeting. Mayo, 2004.
21. Hsieh K y Albertsen P: Populations at high risk for prostate cancer. *Urol Clin N Am* 30 (4): 669-676, 2003.
22. Schröder F: Screening for prostate cancer. *Clin Urol NA* 30 (2): 239-251, 2003.
23. Canto E, Shariat S y Slawin K: Biochemical staging of prostate cancer. *Clin Urol NA* 30 (2): 261-277, 2003.
24. Klein E y Kupelian P: Localized prostate cancer: radiation or surgery? *Clin Urol NA* 30 (2): 315-330, 2003.
25. Moul J y Zlotta A: The role of hormonal therapy for PSA-only recurrente of PCa after local therapy.
26. *Contemporary urology* 15 (7): 31-40, 2003.

27. Donahue T y Moul J: The current art of prostate needle biopsy. *Contemporary Urology* 15(5): 72-81, 2003.
28. Soos G, et al The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol.* 2005 Nov;48(5):739-44.
29. Gatling RR: Prostate carcinoma: an autopsy evaluation of the influence of age, tumor grade and therapy on tumor biology. *South Med J.* 1990 Jul; 83(7):782-4.
30. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351: 1513-1520.
31. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. 2004, 1502-1512.
32. Daniell HW et al Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer *J Urol.* 1997 Feb;157(2):575.
33. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL y ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29(9): 1228-1242.
34. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
35. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
36. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.
37. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii45–ii46, 2008 clinical recommendations.