

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12, Supl. 2, ABRIL 2013

ISSN: 1665-9201

## Guía de práctica clínica basada en evidencia en pacientes con cáncer de próstata



PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS





# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

**Dr. Jorge Martínez Cedillo**  
Presidente

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Vicepresidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Secretario

**Dra. Araceli Castellanos Toledo**  
Tesorera

## Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera  
Dr. Fernando Aldaco Sarvide  
Dr. Adrián Cravioto Villanueva  
Dra. María Isabel Enríquez Aceves  
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

## Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

## Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías  
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

## Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca  
Guadalupe Palacios Viveros

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,  
D.F., C.P. 06760  
Tel. 55 74 14 54 /  
Fax 55 84 12 73  
smeo@prodigy.net.mx  
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología  
y miembros de la Sociedad Mexicana de  
Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

## Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**  
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,  
Col. Actipan, C.P. 03230,  
Del. Benito Juárez, México D.F.  
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:  
Pedro Turbay Garrido

Abril 2013, Vol. 12, Supl. 2

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

## Editores asociados

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",  
IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico  
Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

## Comité editorial

**DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO**

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología Molecular

**DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ**

Cabeza y Cuello

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA**

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES**

Editor Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. PEDRO RIZO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DR. FELIX QUIJANO CASTRO**

Ginecología

**DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR**

Inmunología

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA**

CALVO

Linfomas

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Marcadores moleculares

**DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO**

Mastografía

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y Estadística

**DR. SAMUEL RIVERA RIVERA**

Oncología Médica

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Oncología Pediátrica

**DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE**

Página Web

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

Patología

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID**

Piel y melanoma

**DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO**

AGUILAR

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

Resonancia Magnética

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. OSCAR QUIROZ CASTRO**

Tomografía Computarizada

**DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ**

Tórax y mediastino

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA**

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

**DR. GREGORIO UINTERO BEULÓ**

Tumores mamarios

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA**

Tumores urológicos

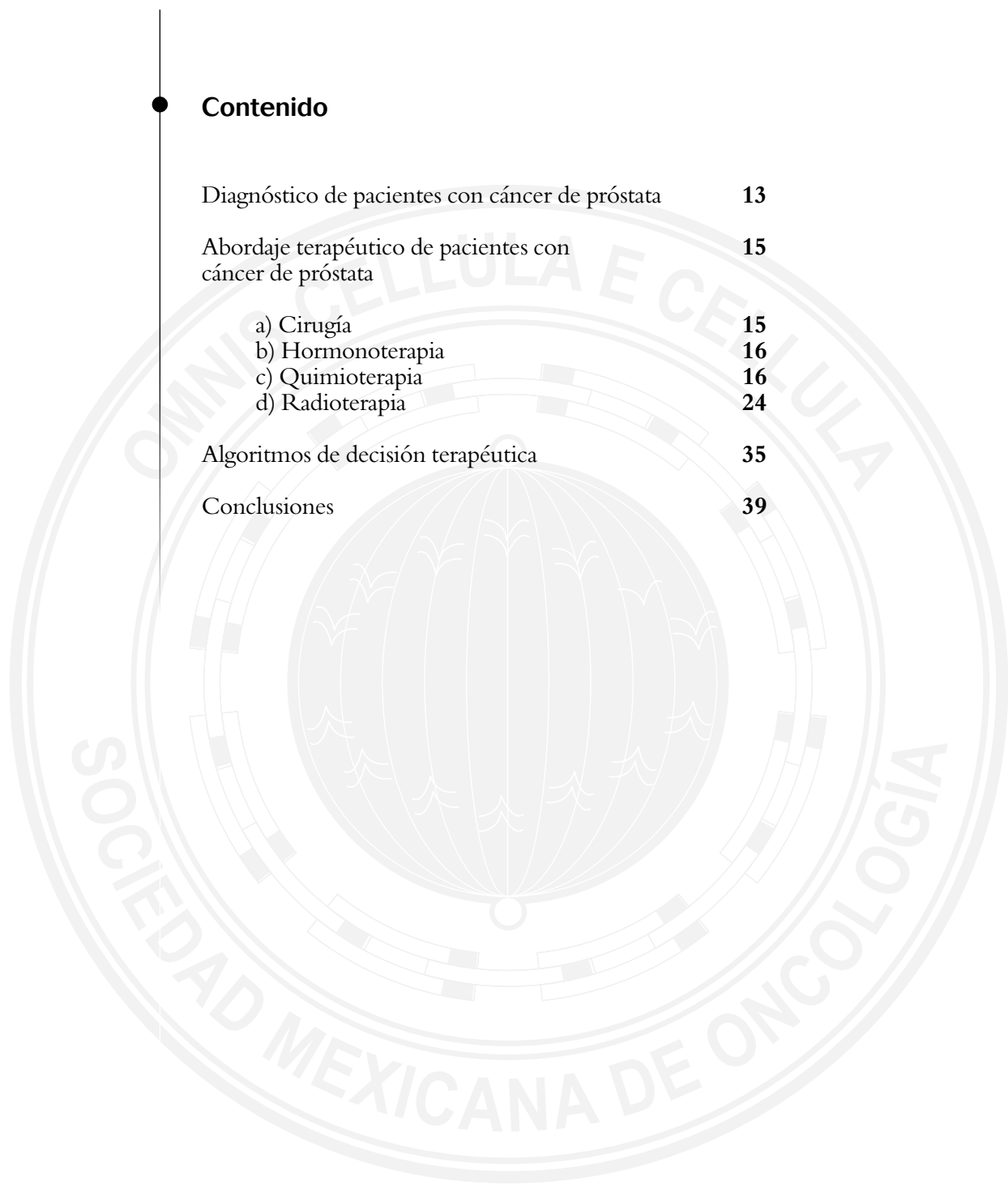
# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## CONTENIDO

Editorial	1
Siglarlo	3
Introducción	6
Factores de riesgo	7
Factores protectores	8
Quimioprevención	8
Epidemiología	8
Justificación	10
Objetivos	10
Limitaciones	10
Usuarios	10
Metodología para el desarrollo	12
a) Conformación del grupo participante	12
b) Desarrollo	12
c) Exoneración	12
d) Justificación y evidencia	12
e) Conferencias de consenso y guías de práctica clínica	12

## ● Contenido

Diagnóstico de pacientes con cáncer de próstata	13
Abordaje terapéutico de pacientes con cáncer de próstata	15
a) Cirugía	15
b) Hormonoterapia	16
c) Quimioterapia	16
d) Radioterapia	24
Algoritmos de decisión terapéutica	35
Conclusiones	39







SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



## EDITORIAL

# Guía para combatir el cáncer de próstata

## *The project to fight prostate cancer*

**E**l cáncer de próstata es reconocido como el tumor maligno más frecuente en hombres mayores de 50 años<sup>1-3</sup> y es la segunda causa de muerte en hombres hispanos.

El adenocarcinoma es el tumor de próstata representativo por excelencia y en su desarrollo se ha revitalizado el papel de mutaciones y cambios observados en función de diversos genes y oncogenes, ya que aproximadamente en 9% de los pacientes con cáncer de próstata, la etiología es hereditaria.<sup>4</sup> Los andrógenos, entre ellos la testosterona, juegan un papel crucial en el mecanismo fisiopatológico y, de manera consecuente, en el tratamiento. Por ejemplo, el papel de la deprivación androgénica, cuyo fundamento históricamente está establecido desde que Huggins y Hodges en 1941 observaran la dependencia androgénica del cáncer de próstata, es un pilar esencial por su beneficio terapéutico.<sup>5</sup> Los estrógenos, considerados anteriormente como protectores, han demostrado su papel en la carcinogénesis a través de la activación del receptor estrogénico alfa que estimula la proliferación celular, y a la vez sus productos genotóxicos como consecuencia de su metabolismo.<sup>6</sup>

La incidencia del cáncer genitourinario en Latinoamérica se ha elevado en los últimos 40 años; acorde a la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de próstata tiene una incidencia anual de 48.4 por cada 100,000 habitantes.

Gracias al diagnóstico temprano se puede ofrecer tratamiento potencialmente curativo; sin embargo, registros epidemiológicos en México indican que más de 60% de los pacientes acuden en etapas avanzadas, lo que refleja la necesidad apremiante de unificar los criterios

relacionados con el diagnóstico y manejo de los pacientes con cáncer de próstata.

La Encuesta Nacional de Salud 2012, reportó que el porcentaje de hombres mayores de 60 años que se sometió a la detección del cáncer de próstata por medio del antígeno prostático se mantuvo constante en las estadísticas reportadas entre 2006 y 2012 (10.4% en 2006, y 9.5% 2012); en los 12 meses previos a la encuesta, el 2.5% de los hombres con una edad igual o mayor de 20 años se realizaron un tacto rectal.<sup>7</sup>

Una visión más pragmática de la situación real que se vive nos lleva necesariamente a considerar la unificación de un conocimiento profundo de la neoplasia así como también de los recursos terapéuticos para el adecuado tratamiento de la enfermedad.

Debido a la necesidad de homologar los criterios relacionados con el diagnóstico y manejo del cáncer de próstata, se reunió un grupo de especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes con esta patología y se buscó unificar, con bases epidemiológicas actualizadas y estandarizando los conceptos elementales, los criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de los pacientes en cada una de las etapas de la enfermedad, considerando los recursos humanos y materiales adecuados con la finalidad de mejorar la calidad en la atención de estos enfermos.

Para la elaboración de la “Guía de práctica clínica basada en evidencia en pacientes con cáncer de próstata” se creó un grupo de trabajo multidisciplinario y multiinstitucional formado por 23 médicos especialistas mexicanos involucrados en el tratamiento de pacientes con esta patología, expertos en las áreas de urología, oncología, hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia y cirugía.

El alcance pretendido para esta Guía es ofrecer al personal médico que atiende a pacientes con esta patología una actualización de los criterios de diagnóstico y una unificación de los tratamientos en las diferentes etapas de la enfermedad mediante algoritmos de las diferentes combinaciones con base en el tratamiento quirúrgico, de hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia de acuerdo a las evidencias científicas actuales.

## Referencias

1. Jiménez M, Solares M, Martínez P, et al. Oncoguía: Cáncer de próstata. *Cancerología* 2011;6:13-18.
2. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud 2008.
3. International Agency for Research. World Health Organization. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. (Consultado el 23 marzo de 2013). Disponible en: <http://globocan.irc.fr>
4. Zeegers, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894-1903.
5. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168(1):9-12.
6. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116(3):561-570.
7. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shama-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012. pp 94. (Consultado el 23 marzo de 2013). Disponible en: <http://ensanut.insp.mx>

### Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Cirujano oncólogo

Instituto Nacional de Cancerología de México  
Av. San Fernando No.22 Col. Sección XVI Delegación  
Tlalpan. México, D.F. México  
Tel: +52 55 5568 5013  
*Correo electrónico:* [ochoacarrillo@prodigy.net.mx](mailto:ochoacarrillo@prodigy.net.mx)





SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



## Siglarío

AINE = Antiinflamatorios no esteroideos

APE = Antígeno prostático específico

BA = Bloqueo androgénico

BHo = Bloqueo hormonal

CaP = Cáncer de próstata

CaPm = Cáncer de próstata metastásico

CaPmRC = Cáncer de próstata metastásico resistente a castración

CaPRC = Cáncer de próstata resistente a castración

CBCT = *Cone Beam* de corte tomográfico

CGE = Consenso de grupo de expertos

COX-2 = Ciclooxygenasa 2

CPA = Célula presentadora de antígenos

DA= Deprivación androgénica

DAM = Deprivación androgénica máxima

DE = Disfunción eréctil

DO = Densitometría ósea

DOM = Densidad ósea mineral

EAU = *European Association of Urology*

EUA = Estados Unidos de América

FDA = *Food and Drug Administration*

GM-CSF = Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

GnRH = Hormona liberadora de gonadotropinas

GO = Gammagrama óseo

HT = Hormonoterapia

IGRT = Radioterapia guiada por imagen

INCAN = Instituto Nacional de Cancerología

IMRT = Radioterapia de intensidad modulada

MSR1 = *Macrophage scavenger receptor 1*

NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*

NIH = *National Institutes of Health*

NIP = Neoplasia intraepitelial prostática

OMS = Organización Mundial de la Salud

PAP = Fosfatasa ácida prostática

---

PR = Prostatectomía radical

RANKL = Ligando de receptor para el factor nuclear KB

RE $\alpha$  = Receptor estrogénico alfa

RNCaGU = Registro Nacional de Cáncer Genitourinario

RT = Radioterapia

RTC = Radioterapia conformacional

RTUP = Resección transuretro-prostática

SOM = Serie ósea metastásica

TAC = Tomografía axial computarizada

TR = Tacto rectal

VHH 8 = Virus del herpes humano tipo 8

VPH = Virus del papiloma humano

---



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**  
www.elsevier.es



## Guía de práctica clínica basada en evidencia en pacientes con cáncer de próstata

Miguel Ángel Jiménez-Ríos<sup>a\*</sup>, Jorge Martínez Cedillo<sup>b</sup>, Narciso Hernández Toríz<sup>c</sup>, Luis Carlos Sánchez Martínez<sup>d</sup>, Armando Fernández Orozco<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Jefe del Departamento de Urología del Instituto Nacional de Cancerología INCaN.

<sup>b</sup> Oncólogo Médico Exjefe del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología. Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología.

<sup>c</sup> Jefe de Servicio de Urología Oncológica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

<sup>d</sup> Jefe de Departamento Clínico del Servicio de Urología; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Presidente del Consejo Nacional Mexicano de Urología A.C.

<sup>e</sup> Oncólogo Médico y Radio Oncólogo, Jefe del servicio de Radioterapia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

### Integrantes del Grupo que realizó la Guía de Práctica Clínica Basada en Evidencia en Pacientes con Cáncer de Próstata

Miguel Ángel Álvarez Avitia, Pedro Ávila Herrera, Román Carvajal García, Guadalupe Cervantes Sánchez, Alfonso De Silva Gutiérrez, Aura Erazo Valle, José Manuel Flores Castro, María de la Luz García Tinoco, Felipe Guzmán Hernández, David Jaimovich, Judith Huerta Bahena, Pomponio José Luján Castilla, Hugo Arturo Manzanilla García, Perla Pérez Pérez, María Adela Poitevin Chacón, Joel Quintero Becerra, José Arturo Rodríguez Rivera, Héctor Solano Moreno, Mario Emmanuel Solares Sánchez

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata, escala de Gleason, antígeno prostático específico, gammagrafía ósea, ultrasonido transrectal, biopsia

**Resumen** El cáncer de próstata es reconocido como el tumor maligno más frecuente en hombres mayores de 50 años de edad y ha incrementado su incidencia durante las últimas décadas, identificándose como una de las neoplasias con mayor impacto en la sociedad moderna, con tasas importantes de prevalencia y morbimortalidad entre los hombres de edad avanzada. De acuerdo con los registros epidemiológicos, se observa que en México más de 60% de los pacientes acuden en etapas avanzadas, lo que representa un problema importante para la curación de los mismos. Lo anterior refleja una necesidad apremiante,

\* Av. San Fernando N° 22, Col. Sección 16. 14080. Delegación Tlalpan. México, D. F. Teléfono: 56280400, ext: 378, fax: 56551693.  
Correo electrónico: mjimenezr@incan.edu.mx.

prostática, cáncer de próstata no metastásico, cáncer de próstata metastásico, prostatectomía radical, radioterapia, hormonoterapia, deprivación androgénica, agonistas LHRH, antagonistas LHRH, quimioterapia, inmunoterapia.

#### KEYWORDS

Prostate cancer, Gleason score, prostate-specific antigen, bone scan, transrectal ultrasonography, prostate biopsy, non-metastatic prostate cancer, metastatic prostate cancer, radical prostatectomy, radiation therapy, hormone therapy, androgen deprivation, LHRH agonists, LHRH antagonists, chemotherapy, immunotherapy.

ya que no sólo se requiere un conocimiento profundo de la neoplasia, sino también de los recursos terapéuticos y académicos para el tratamiento adecuado de la enfermedad. Se reunió un grupo multidisciplinario para estandarizar los conceptos básicos unificando los criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de los pacientes en cada una de las etapas de la enfermedad, considerando los recursos humanos y materiales adecuados con la finalidad de mejorar la calidad en la atención de estos enfermos. Se abordaron las diferentes áreas de tratamiento (cirugía, hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia) y se desarrolló un algoritmo para unificar los criterios de diagnóstico y tratamiento de los pacientes en diferentes grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) con los tratamientos, seguimiento y pronóstico correspondientes a cada grupo. La aplicación adecuada de este documento en las diferentes unidades médicas que atienden pacientes con cáncer de próstata en sus diferentes estadios, permitirá un diagnóstico más preciso, un tratamiento adecuado de acuerdo a cada etapa de la enfermedad y la homologación de criterios para el seguimiento de estos pacientes.

#### Evidence-based clinical practice guidelines for patients with prostate cancer

**Abstract** Prostate cancer is recognized as the most frequent malignancy in men older than 50 years of age. With an increasing incidence over the last decades, it has been identified as one of the neoplasms having greater impact on modern society, with significant prevalence, morbidity, and mortality rates among aging men. According to epidemiological records, in Mexico over 60% of the patients seek health care in advanced stages of the disease, making their healing very challenging. This is critical, since deep knowledge not only of the malignancy but also about therapeutic and academic resources is required to adequately treat the disease. A multidisciplinary group was created to standardize basic concepts by consolidating diagnostic, therapeutic, and patient follow-up criteria in each of the disease stages, taking into consideration adequate human and material resources with the aim of improving health care for these patients. Different treatment areas (surgery, hormone therapy, chemotherapy, and radiation therapy) were addressed, and an algorithm for unification of the different criteria for diagnosis and treatment for different (low-, intermediate-, and high-risk) patient groups was developed including treatments, follow-up, and prognosis for each. The correct application of this document in health care units attending patients with different prostate cancer stages will enable a more accurate diagnosis, a treatment that is suitable for each stage, and the standardization of follow-up criteria for these patients.

## Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es reconocido como el tumor maligno más frecuente en hombres mayores de 50 años de edad y ha incrementado su incidencia durante las últimas décadas, identificándose como una de las neoplasias con mayor impacto en la sociedad moderna, con tasas importantes de prevalencia y morbimortalidad entre los hombres de edad avanzada.<sup>1,2</sup>

La causa primaria del CaP aún es desconocida, a pesar de conocerse en buena medida los mecanismos implícitos. En este aspecto nuestro país muestra las mismas tendencias epidemiológicas que el resto de las naciones.<sup>2</sup> El manejo quirúrgico a través de la castración, conocido como orquiectomía simple bilateral, fue el abordaje primario del CaP a modo de eliminar la producción hormonal; con el tiempo fue consolidándose

como una decisión terapéutica para la mayor parte de pacientes. Sin embargo, en años recientes se ha cuestionado su valor entre enfermos de edad avanzada o con comorbilidades significativas quienes de cualquier forma fallecerán por causas distintas al cáncer.<sup>3</sup> Muchos de estos pacientes reciben hoy en día manejo sintomático mediante tratamientos paliativos para mejorar su calidad de vida.<sup>2</sup>

Desde 1941 se conoce la importancia del bloqueo androgénico (BA), a raíz de los trabajos de Huggins y Hodges, en los que se demostró que la supresión de testosterona en los pacientes tenía efectos terapéuticos.<sup>4</sup>

La medicina ha progresado significativamente en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados y, a 71 años de esta observación, el BA junto con cirugía y la radioterapia (RT), continúan siendo los pilares en el manejo del CaP. A estas terapias se ha agregado

**Tabla 1** Historia familiar y riesgo de cáncer de próstata<sup>5</sup>

Historia familiar	Riesgo relativo	Intervalo de confianza de 95%
Ninguna	1	
Padre afectado	2.17	1.90 a 2.49
Hermano afectado	3.37	2.97 a 3.83
Familiar en primer grado afectado y edad < 65 años al diagnóstico	3.34	2.64 a 4.23
Más de un familiar de primer grado afectado	5.08	3.31 a 7.79
Algún familiar de segundo grado afectado	1.68	1.07 a 2.64

en los últimos años la quimioterapia para aquellos casos que fallan al manejo hormonal y se consideran hormono-resistentes.<sup>2</sup>

### Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo para el CaP:

#### 1. Edad

- Mayor a 65 años

#### 2. Herencia

Entre algunos de los genes asociados se encuentran:

- BRCA 1 y 2
- RNaseL (HPC1) 1q 23-25
- ELAC2 (HPC2) 17p
- MSR1 (8p22-23)
  - a) Esporádico 85%
  - b) Familiar o hereditario 15% (más de un familiar afectado) (tabla 1).<sup>5</sup>

Aproximadamente 9% de los pacientes tienen CaP de causa hereditaria (definido como tres o más familiares afectados, o al menos dos familiares que hayan desarrollado enfermedad temprana antes de los 55 años); en ellos el CaP se presenta aproximadamente seis a siete años antes que en los casos no hereditarios.

#### 3. Origen étnico

- Los afroamericanos y estadounidenses tienen alta incidencia<sup>6,7</sup> y los asiáticos tienen baja incidencia; sin embargo, si migran a Norteamérica, su riesgo se incrementa.<sup>8,9</sup>

#### 4. Dieta y estilo de vida

Existen factores exógenos que influyen en el riesgo de presentación de CaP como son: dieta, consumo de

alcohol, radiaciones ultravioletas y exposición ocupacional.<sup>8</sup>

Entre los factores nutricionales que pueden influir en su presentación se encuentran la ingestión de carne roja, minerales (calcio) y fitoestrógenos (isoflavonoides, flavonoides, lignanos).<sup>8,10,11</sup>

Varias líneas de evidencia han estimulado el interés en el concepto de que una infección y/o inflamación prostática crónica pueden contribuir al desarrollo de CaP, aunque el mecanismo parece no involucrar transformación epitelial por acción directa del ácido desoxirribonucleico (ADN) microbiano. En realidad se plantea que la producción de oxidantes microbianos como superóxido, óxido nítrico y peroxinitrito por parte de las células inflamatorias, puede promover el desarrollo de CaP potenciando los daños celular y genómico.<sup>12,13</sup>

Se propone que el incremento en la producción de sustancias oxidantes por células inflamatorias prostáticas podría explicar por qué existe disminución del riesgo de padecer CaP con el consumo de una amplia variedad de antioxidantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, por qué los genes RNASEL y MSR1 (*macrophage scavenger receptor 1*), al codificar proteínas que intervienen en las respuestas del huésped contra infecciones, son considerados como susceptibles para CaP.<sup>14,15</sup> Algunos estudios han demostrado la asociación del CaP con presencia de anticuerpos contra sífilis, virus del papiloma humano (VPH) y virus del herpes humano tipo 8 (VHH 8).<sup>16,17</sup>

Respecto a los andrógenos, entre ellos la testosterona, que se sabe tienen un papel importante en el normal desarrollo, maduración y mantenimiento de la próstata, existen reportes que señalan que estos desencadenan un incremento en la producción de oxidantes en las células tumorales prostáticas.<sup>18,19</sup>

En el caso de los estrógenos, que antes se consideraban protectores, se ha descubierto que tienen cierto papel en la carcinogénesis, en primer lugar, a través de la activación del receptor estrogénico alfa (RE $\alpha$ ) que estimula la proliferación de las células con el resultado de un incremento en la división celular y así, en la replicación del ADN, con el consiguiente riesgo de sufrir mutaciones; en segundo lugar, el metabolismo de los estrógenos produce residuos genotóxicos.<sup>20</sup>

El consumo de productos lácteos también parece aumentar el riesgo de CaP, un efecto que puede ser atribuible más a la ingestión de calcio que de grasa o proteínas contenidas en aquellos.<sup>21</sup> Existen reportes de que la progresión del CaP es más lenta en pacientes a quienes se administra la forma activa de la vitamina D. Se ha observado que los hombres con alta exposición solar tienen la mitad de riesgo de desarrollar CaP en comparación con los que reciben poca exposición. La causa según los investigadores, es que tienen más vitamina D disponible y el organismo se beneficia de su función protectora.<sup>22</sup>

### Factores protectores

El consumo de verduras y micronutrientes antioxidantes reduce el riesgo de padecer CaP. Una elevada ingestión de tomates (que contienen licopeno) y de vegetales crucíferos que contienen sulforafano (y actúan como antioxidantes) puede proteger contra el desarrollo de CaP.<sup>23,24</sup> En el caso del licopeno, es probable que impida el desarrollo del CaP al actuar como un antioxidante. Otros antioxidantes tales como los micronutrientes vitamina E y selenio, también parecen reducir el riesgo de padecer CaP.<sup>25-28</sup>

### Quimioprevención

Es definida como la administración de suplementos dietéticos, micronutrientes, agentes biológicos o medicamentos con el fin de prevenir el inicio, la promoción y la progresión de las lesiones precursoras del cáncer como displasia y neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (se sabe que en 10 años progresará a un cáncer localizado), cáncer invasor y cáncer metastásico.<sup>29</sup>

Se consideran candidatos para la quimioprevención los siguientes tipos de pacientes:<sup>30</sup>

- Edad > 55 años, con tacto rectal (TR) y antígeno prostático específico (APE) normales
- Historia familiar (al menos dos parientes de primer grado)
- APE anormal (> 4 ng/mL) con biopsias previas negativas

- Biopsia que muestra neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado o atipia
- Pacientes en vigilancia activa
- CaP de bajo riesgo (APE < 10 ng/mL, Gleason < 7 y estadificación menor a T2b)
- Riesgo elevado de recurrencia bioquímica posterior a terapia local definitiva.

Se consideran agentes para la quimioprevención:<sup>31</sup>

- Terapias hormonales (inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, antiandrógenos, antiestrógenos)
- Fitoestrógenos (isoflavonas, isoflavonoides [soya])
- Micronutrientes/antioxidantes (selenio, tocoferol [vitamina E])
- Carotenoides (licopenos)
- Análogos de vitamina D
- AINE prototipo contra la ciclooxigenasa 2 (COX-2)
- Inhibidores de enzima farnesiltransferasa

### Epidemiología

#### GLOBOCAN

Existe un incremento en el diagnóstico de cáncer a nivel mundial asociado a una mayor expectativa de vida, aumento de la población mundial y adopción de conductas poco saludables como el tabaquismo. Con base en los datos publicados en GLOBOCAN 2008, se estima que 12.7 millones de pacientes fueron diagnosticados con cáncer y de ellos fallecieron 7.6 millones. Aproximadamente 56% de los pacientes diagnosticados y 64% de los que fallecieron fueron en países en desarrollo. La supervivencia por cáncer en los países en desarrollo es más baja, usualmente asociada a una combinación de factores como diagnóstico en etapas avanzadas y un acceso limitado en tiempo para la atención médica y los tratamientos estándar. Esta explosión de casos de cáncer a nivel mundial puede reducirse con programas para control del tabaquismo, campañas de vacunación (cáncer cervicouterino y hepático), detección y tratamiento tempranos, así como campañas públicas para promover la actividad física y una alimentación más saludable.<sup>32</sup>

Según GLOBOCAN, el CaP ocupa el segundo lugar entre las neoplasias malignas y es la sexta causa de muerte en hombres, representando 14% de la incidencia (903 500 pacientes) y 6% (258 400 pacientes) de las muertes por cáncer en este sexo en 2008. La incidencia varía en más de 25 veces a nivel mundial con una mayor frecuencia en países desarrollados de Oceanía, Europa y Norteamérica, principalmente por el empleo del APE que detecta tanto tumores clínicamente importantes como de crecimiento lento que podrían escapar al diag-

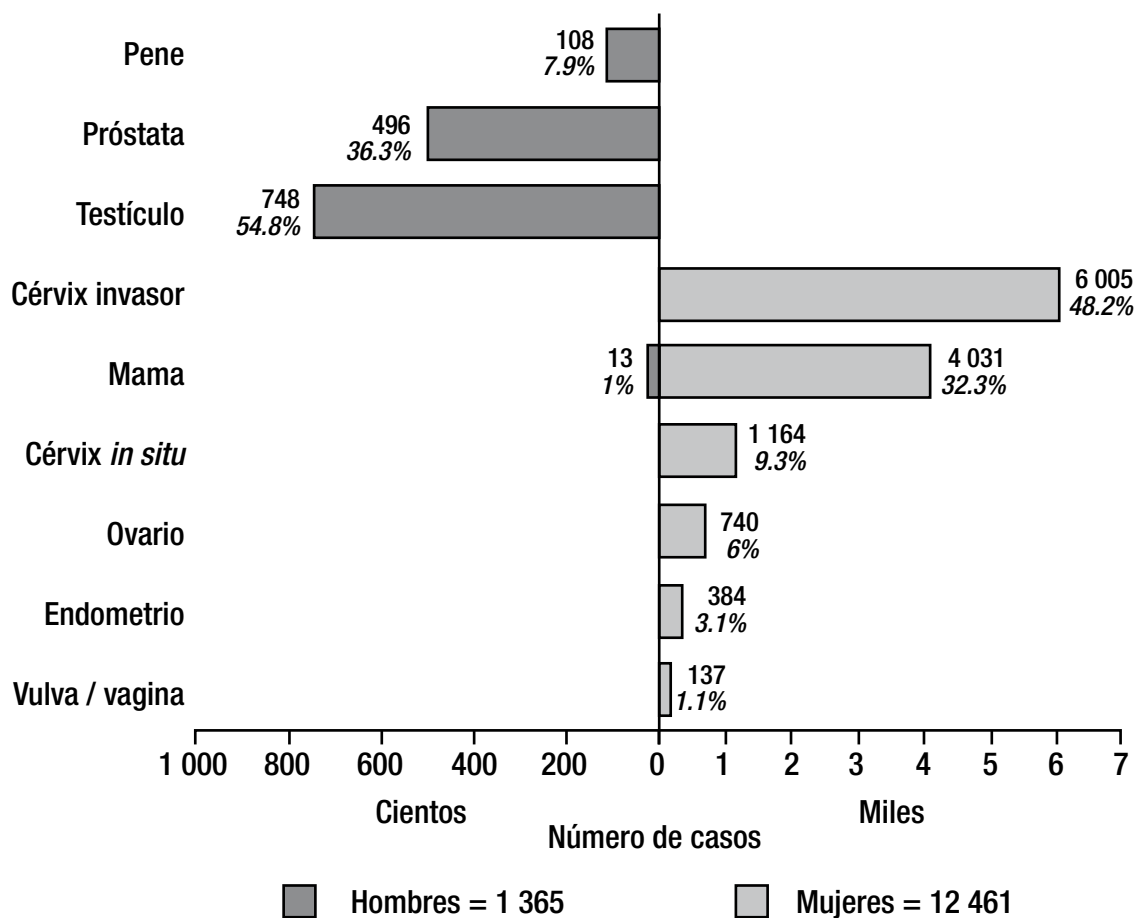


Figura 1 Neoplasias genitales por sexo, atendidas en el INCan. México 1985-1994.<sup>45</sup>

nóstico. Por el contrario, la mayor mortalidad se da en población de raza negra en regiones del Caribe, lo que obedece a diferencias en la susceptibilidad genética y a un diagnóstico más tardío.<sup>32</sup>

**Guías Europeas 2010 - 2011**

El CaP es uno de los problemas médicos más importantes en la población masculina. En Europa es la neoplasia maligna sólida más común con una incidencia de 202 100 casos en 2004, superando a los cánceres de pulmón y colorrectal.<sup>33</sup> Además, es la segunda causa más común de muerte por cáncer en los hombres.<sup>34</sup>

Desde 1985 ha existido un discreto incremento en muchos países en las muertes por CaP, aun en países donde éste no es tan común.<sup>35</sup> El CaP afecta más a adultos mayores que a población joven; por lo tanto, constituye un mayor problema en los países desarrollados donde la proporción de hombres añosos es más elevada. Esto representa 15% de los hombres en países

desarrollados comparado con 4% en aquellos en desarrollo.<sup>36</sup>

Es importante mencionar que hay diferencias regionales en la incidencia de CaP; por ejemplo en Suecia, donde la expectativa de vida es mayor y la mortalidad relacionada con enfermedades por tabaquismo es moderada, el CaP es la neoplasia maligna más común en los hombres, lo que representó 37% de los casos nuevos en 2004.<sup>37</sup>

**Guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011**<sup>38</sup>

A finales de la década de los 80 y principios de la siguiente se incrementó el número de casos nuevos de CaP diagnosticados en Estados Unidos de América (EUA), superando al de pulmón como el cáncer más común en los hombres. Esto gracias a la detección de la enfermedad mediante la determinación del APE, que permite descubrir un mayor número de casos en etapas

tempranas. Por ejemplo, el porcentaje de pacientes con enfermedad de bajo riesgo aumentó (45% en el periodo 1999 a 2001 comparado con 29.8% en el periodo 1989 a 1992;  $p < 0.0001$ ).<sup>39</sup> La incidencia de CaP se incrementó 2% de manera anual en el periodo de 1995 a 2001 y posteriormente disminuyó. Se estimó que 217 730 casos nuevos fueron diagnosticados en 2010, representando 28% de los nuevos cánceres detectados en los hombres en ese año. Afortunadamente las tasas de muerte ajustadas a la edad para CaP han disminuido (aproximadamente 4.1% anual de 1994 a 2001). Los investigadores estimaron 32 050 muertes en 2010.<sup>40</sup>

Esta baja tasa de muerte por cáncer sugiere que, a menos que el CaP se haya convertido en una enfermedad biológicamente menos agresiva, el incremento en la atención pública, la detección temprana y el tratamiento del cáncer, han comenzado a disminuir la mortalidad de esta neoplasia tan prevalente. Sin embargo, esto no se ha visto reflejado en una mayor expectativa de vida y sí se ha asociado a efectos adversos sobre la calidad de vida y a aumento de los costos por el sistema de salud.<sup>41</sup>

### ***Epidemiología en Latinoamérica***

La incidencia de los tipos de cáncer que afectan al sistema genitourinario se ha elevado en Latinoamérica en los últimos 40 años, como ha sucedido con casi todas las formas de cáncer.<sup>42</sup> De acuerdo a la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el CaP tiene una incidencia anual de 48.4 por cada 100 000 habitantes.<sup>43</sup>

### ***Epidemiología en México***

Según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en México en 2003 se reportaron 6 536 casos de CaP, lo que equivale a 5.9% de las neoplasias. El número de muertes por esta causa fue de 4 602, lo que equivale a 15.6%.<sup>44</sup>

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), se llevó a cabo una revisión del periodo de 1985 a 1994, cuando se registraron 28 581 pacientes con confirmación histológica de cáncer, de los cuales 8 984 (31.4%) fueron hombres, de los que 5.5% presentaron CaP. En la división por quinquenios, entre 1985 y 1989 se reportaron 238 casos que equivalen a 5.6%, mientras que en el periodo 1990 a 1994 fueron 258 que equivalen a 5.5% para un total de 496 casos (Fig. 1).<sup>45</sup>

Se realizó una actualización en el periodo 2000 a 2004, registrando 19 264 neoplasias malignas confirmadas histológicamente. De éstas, 35.4% correspondieron a cáncer en hombres, de los cuales 1 354 casos (7%) correspondieron a tumores originados en genitales (pene, próstata y testículo), entre los que el CaP

representó el 2.7% (526 casos). Así, el CaP ocupó el noveno lugar en la tabla general y el segundo en hombres. La frecuencia de esta neoplasia fue más elevada en los adultos mayores de 50 años de edad, ya que en el 96.8% (509 casos) se presentó en estos (Fig. 2).<sup>46</sup>

En México, el Registro Nacional de Cáncer Genitourinario (RNCaGU) de 2011 que incluyó registros de hombres con cáncer de pene, próstata, riñón, testículo y vejiga divididos en regiones geográficas específicas, evidenció lo que se muestra en las tablas 2 y 3.<sup>47</sup>

### **Justificación**

El CaP es la neoplasia sólida más frecuente en mayores de 50 años y cada vez se detecta más tempranamente en países desarrollados. Sin embargo, de acuerdo con los registros epidemiológicos en México se observa que más de 60% de los pacientes acuden en etapas avanzadas, lo que representa un problema importante para la curación de los mismos. Lo anterior refleja una necesidad apremiante, ya que no sólo se requiere un conocimiento profundo de la neoplasia sino también de los recursos terapéuticos y académicos para el tratamiento adecuado de la enfermedad.

### **Objetivos**

Por la necesidad de unificar los criterios relacionados con el diagnóstico y manejo de pacientes con CaP, se reunió un grupo de especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes con esta patología. Se buscó establecer, con bases epidemiológicas actualizadas y estandarizando los conceptos básicos, una unificación de los criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de los pacientes en cada una de las etapas de la enfermedad, considerando los recursos humanos y materiales adecuados con la finalidad de mejorar la calidad en la atención de estos enfermos.

### **Limitaciones**

Este documento aborda únicamente a pacientes con CaP, no considera pacientes portadores de otras neoplasias (tumores sincrónicos) o con complicaciones de patologías crónico-degenerativas (diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, etc.) existentes en los grupos etáreos en los que el CaP tiene más incidencia.

### **Usuarios**

Este documento está dirigido a médicos de primer contacto en cuanto a la detección de pacientes con CaP con síntomas sugestivos de enfermedad prostática o aquellos que cuenten con factores de riesgo familiares, de estilo de vida y/o genéticos. Una vez establecido el



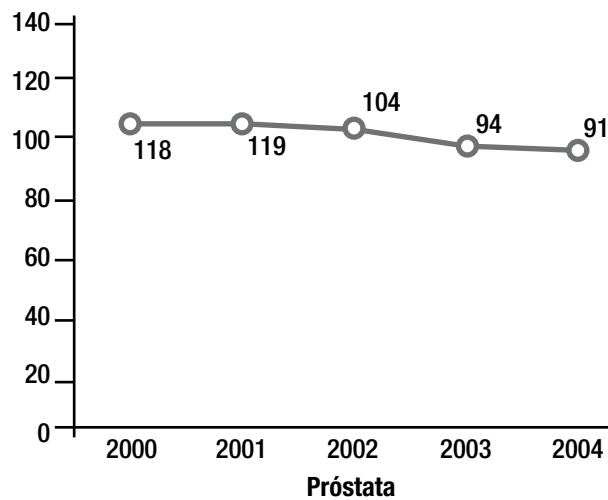


Figura 2 Prevalencia de CaP durante el periodo 2000 a 2004.<sup>46</sup>

Tabla 2 Estadística de cáncer genitourinario en México de 2007 a 2009<sup>47</sup>

	Pene	Próstata	Riñón	Testículo	Vejiga	Total
Noroeste y Golfo de Cortés	59	1 296	267	129	298	2 049
Norte y Noreste	110	834	491	348	412	2 195
Occidente y Bajío	90	1 591	383	336	492	2 892
Sur-Oriente	71	415	154	116	144	900
Centro	243	3 285	1 535	2 002	1 218	8 283
Total hospitales	573	7 421	2 830	2 931	2 564	16 319

Tabla 3 Universo hospitalario para captura de pacientes en 2011<sup>47</sup>

	IMSS	ISSSTE	SS	Alta especialidad	Total
Noroeste y Golfo de Cortés	10	5	10	4	29
Norte y Noreste	15	6	11	5	37
Occidente y Bajío	23	27	52	3	105
Sur-Oriente	17	6	31	12	66
Centro	27	14	32	9	82
Total hospitales	92	58	139	33	319

diagnóstico, los médicos que participan en el tratamiento son: urólogos (quirúrgico y/o hormonal), radiooncólogos (RT) y oncólogos (en etapas de hormonoinsensibilidad), teniendo en cuenta que en esta fase de la enfermedad se pueden integrar al tratamiento especialistas en manejo del dolor y cuidados paliativos.

## Metodología para el desarrollo

### a) Conformación del grupo participante

Se invitó a participar en la elaboración del documento a un total de 23 médicos especialistas mexicanos. Se integró un grupo multiinstitucional y multidisciplinario; los integrantes invitados fueron escogidos con base en criterios como su experiencia en el tema y conocimiento de la metodología para el desarrollo de la guía.

### b) Desarrollo

Los 23 expertos definieron las generalidades y el alcance del documento, los temas a evaluar y los algoritmos de decisión terapéutica a desarrollar.

Se establecieron cinco mesas de trabajo con los siguientes temas a discutir:

1. Generalidades, justificación y diagnóstico
2. Tratamiento quirúrgico
3. Tratamiento con hormonoterapia
4. Tratamiento con radioterapia
5. Tratamiento con quimioterapia

El grupo de expertos decidió tomar como válidos y como punto de partida los siguientes documentos:

- a) **Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2008.**<sup>48</sup>
- b) **Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Versión 1, 2011.**<sup>49</sup>

Se capacitó a los expertos en la metodología a seguir y se acogió la propuesta del Grupo de estudio *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.<sup>50</sup> Finalmente, se logró desarrollar este documento con una metodología de consenso de los diversos equipos de trabajo, que incluyó varias sesiones por cada grupo y, por último, una sesión de trabajo plenario en la que se aceptó el documento de común acuerdo unificando los criterios.

### c) Exoneración

Es importante recordar que este documento es sólo una herramienta útil para mejorar las decisiones médicas, y

que debe ser utilizado teniendo en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de los medios locales.

También conviene recordar que resultados recientes de la investigación clínica pueden proporcionar nuevas evidencias que hagan necesario cambiar la práctica usual, aun antes de que esta guía sea actualizada.

### d) Justificación y evidencia

En México existe la necesidad de desarrollar y difundir lineamientos y guías acerca de diversos aspectos de la medicina debido a la gran disparidad de criterios o a la simple desinformación, que propician conductas diagnósticas y de tratamiento distintas en cada institución, hospital, servicio, e incluso en el grupo médico de especialistas. Esta falta de uniformidad impide obtener datos epidemiológicos, desarrollar investigación clínica coherente, planificar los recursos de manera óptima y cumplir con el propósito más importante: mejorar la calidad en la atención de estos pacientes.

Aunque se desconocen los datos exactos en México, la mayor uniformidad de criterios entre las especialidades involucradas en la prevención, diagnóstico y tratamiento del CaP aclarará el panorama de esta enfermedad y contribuirá al abordaje más racional e interdisciplinario. Esta uniformidad de criterios y procedimientos para la atención salvará vidas, mejorará la calidad de vida de los pacientes, ahorrará recursos y elevará el nivel de conocimientos sobre esta enfermedad tan frecuente.

### e) Conferencias de consenso y guías de práctica clínica

Existe una gran variabilidad en cuanto a los sistemas de clasificación del nivel de evidencia que aporta la información científica disponible. En el caso de GRADE, el grupo de estudio internacional y multidisciplinario de clínicos y metodólogos desarrolladores de guías clínicas, ideó un sistema para la organización de paneles de discusión, jerarquizando los aspectos a considerar e integrando finalmente las recomendaciones más relevantes.<sup>50</sup>

Este sistema consiste en un método riguroso y transparente para la clasificación de la calidad de la evidencia, el equilibrio de los beneficios y los riesgos de una intervención médica, el reconocimiento explícito de los valores y preferencias que representan las recomendaciones (para los pacientes y para los médicos), y si la intervención constituye un uso racional de los recursos desde el punto de vista de la autoridad administrativa. Estos cuatro elementos determinan si una recomendación debe ser catalogada como fuerte o

**Tabla 4** Valor predictivo para cáncer de próstata con relación al valor del antígeno prostático específico

APE (ng/mL)	Valor predictivo positivo para cáncer
0 a 1	2.8 a 5%
1 a 2.5	10.5 a 14%
2.5 a 4	22 a 30%
4 a 10	41%
> 10	69%

débil.<sup>51</sup> La calidad de la evidencia debe juzgarse en función de una pregunta de investigación claramente planteada, con una variable de desenlace también claramente definida (por ejemplo, frecuencia de respuestas objetivas o supervivencia global). Además, la calidad de la evidencia debe evaluarse con base en la evidencia experimental diseñada para responder la pregunta de investigación que se ha planteado *a priori*. Sobre estas bases, la evidencia puede ser alta, moderada, baja o muy baja.<sup>52</sup>

Los estudios controlados con asignación al azar brindan mayor evidencia que los observacionales, y probablemente la menor evidencia procede de casos anecdóticos. Además, la calidad inherente al diseño del estudio puede deducirse como resultado de limitaciones metodológicas, conducción inapropiada del estudio, resultados poco precisos o muy variables. Pero la calidad también puede incrementarse cuando se encuentra un gran efecto terapéutico o por efecto de “dosis-respuesta”.<sup>52</sup>

Desde el punto de vista del paciente, las recomendaciones son fuertes cuando virtualmente todos aquellos adecuadamente informados escogen la misma estrategia de tratamiento. Por otro lado, una recomendación débil implica que las elecciones varían ampliamente dentro de un rango de valores y preferencias. Respecto de los médicos, una recomendación fuerte implica que éstos sugieren que se utilice la estrategia de tratamiento en la mayoría de los pacientes; por lo contrario, una recomendación débil implica que debe discutirse la evidencia con el paciente así como sus preferencias y valores (éticos, morales, religiosos, etc.) con relación a dicha terapéutica.<sup>53</sup>

En cuanto a los administradores, una recomendación fuerte implica que la adherencia a esta estrategia de tratamiento puede usarse como una medición de la calidad de la atención. Si los médicos no usan este

tratamiento, deben justificar su omisión. Por otro lado, una recomendación débil implica que los clínicos deben discutir y llegar a un consenso con respecto a esta estrategia de tratamiento. El documento de este consenso puede ser usado como medida de calidad de la atención.

El sistema GRADE ha sido probado en múltiples circunstancias de la práctica clínica cotidiana y ha cubierto un amplio espectro de preguntas de investigación. Es sumamente práctico: logra mantener la simplicidad y además abarcar los complejos aspectos involucrados en la evaluación de la evidencia científica y la clasificación de las recomendaciones terapéuticas.<sup>54</sup> En su mayoría, las recomendaciones expuestas en este documento son secundarias, exceptuando aquellas en las que se especifica en el texto el grado de recomendación. Muchas organizaciones y sociedades médicas han adoptado el sistema GRADE para el proceso de desarrollo de guías clínicas. La revista *British Medical Journal* ha incluido en sus “recomendaciones para los autores” el requerimiento de utilizar el sistema GRADE en cualquier artículo sobre guías clínicas que se pretenda publicar. Por esta razón, el panel de expertos convocado para la elaboración de estas “Guías de práctica clínica basadas en evidencia en pacientes con CaP” usó el sistema GRADE.

### Diagnóstico en pacientes con cáncer de próstata

El diagnóstico del CaP se establece de acuerdo al cuadro clínico, que puede simular los síntomas obstructivos de crecimiento prostático. En etapas tempranas el paciente puede cursar asintomático detectándose únicamente un TR sospechoso y/o un APE elevado. En etapas avanzadas, el CaP se manifiesta con hematuria, edema de miembros inferiores, ataque al estado general y dolor óseo.

#### Crterios clínicos

El TR tiene una sensibilidad de 27% y una especificidad de 49%; los principales hallazgos que se encuentran son asimetría, aumento de la consistencia y disminución en la movilidad de la próstata.<sup>55</sup> La mayoría de los CaP se localiza en la zona periférica y puede detectarse mediante TR cuando el volumen es mayor a 0.2 mL. El riesgo de presentar cáncer ante hallazgos anormales al TR está directamente relacionado a los valores de APE (nivel de evidencia [NE]: 3).<sup>56</sup>

A todo paciente con hallazgos anormales al TR, aun sin alteración en los niveles de APE, se le debe efectuar ultrasonido y biopsia transrectal de próstata (grado de recomendación [GR]: B).<sup>55</sup>

### *Criterios de laboratorio y gabinete*

Aunque los valores elevados de APE o hallazgos anormales al TR pueden sugerir la sospecha de CaP, la detección requiere confirmación con la biopsia de próstata (tabla 4) (NE: 1).<sup>55</sup> La biopsia transrectal guiada por ultrasonido es el método recomendado en la mayoría de casos para obtener material para análisis histológico; se recomienda un mínimo de 10 a 12 muestras para biopsias (sólo cuando no se detecta nódulo por tacto ni por ultrasonido, en caso de múltiples nódulos o cuando toda la próstata está tumoral, no se justifica la toma de múltiples biopsias) y eventualmente un mayor número en próstatas grandes (NE: 2a).<sup>56</sup> Este Consenso de Grupo de Expertos (CGE) apoya un mínimo de 12 biopsias (NE: 4).

La biopsia de próstata debe efectuarse a través de ultrasonido transrectal. Si la primera serie de biopsias es negativa, se recomienda repetir el procedimiento, ya que en una segunda serie el porcentaje de detección de CaP es de 10 a 35%. Actualmente no existe un esquema probado de toma de biopsia que evite la necesidad de repetir las biopsias en el caso de una elevación persistente del APE (NE: 3).<sup>56</sup> Se recomienda que al efectuar una biopsia de próstata se aplique un anestésico periprostático (GR: A).<sup>56</sup> La inyección periprostática transrectal de un anestésico local puede ofrecer a los pacientes sometidos a una biopsia de próstata una analgesia efectiva (NE: 1b).<sup>56</sup>

En pacientes asintomáticos con diagnóstico de CaP y con niveles séricos de APE menores a 20 ng/mL, la posibilidad de hallazgos positivos en la tomografía axial computarizada (TAC) es aproximadamente de 1%; sin embargo, en pacientes con alto riesgo de tener actividad metastásica linfática, la especificidad de una TAC positiva es de 93 a 96% (NE: 3).<sup>56</sup> Este CGE sugiere obtener una radiografía de tórax como estudio de valoración general en casos excepcionales (sobre todo para descartar metástasis pulmonares) (NE: 4). La TAC es de utilidad para la estadificación en pacientes con CaP de alto riesgo (GR: C).<sup>56</sup>

La detección temprana de metástasis óseas alertará al clínico sobre las posibles complicaciones inherentes al daño óseo. El gammagrama óseo (GO) permanece como el método más sensible de evaluación de las metástasis óseas, siendo superior a la evaluación clínica, serie ósea metastásica (SOM) y medición de niveles séricos de fosfatasa alcalina. Los resultados sugieren que la estadificación con GO puede ser innecesaria en pacientes con CaP con niveles séricos de APE < 20 ng/mL, pacientes asintomáticos, o con tumores bien o moderadamente diferenciados (NE: 2, GR: A).<sup>56</sup> Se recomienda realizar GO sólo en pacientes con CaP de alto riesgo

(GR: B);<sup>56</sup> el CGE sugiere GO en pacientes con APE > 20 ng/mL y/o Gleason indiferenciado y/o pacientes con dolor óseo (NE: 4).

### *Estadificación*

La clasificación TNM es utilizada para estadificar el CaP y describe la extensión del tumor primario (T), la diseminación a ganglios linfáticos (N), y la diseminación a distancia o metástasis (M). Esta clasificación aplica para adenocarcinomas y carcinomas escamosos, pero no para sarcoma o carcinoma de células transicionales de la próstata (NE: 1) (tabla 5).<sup>57</sup>

La agresividad del tumor puede ser determinada por el examen histopatológico con base en el modelo microscópico de las células cancerosas y el sistema de gradación tumoral más comúnmente utilizado que es el método propuesto por Gleason. Este sistema asigna el grado de diferenciación en dos poblaciones celulares que son las que predominan en la muestra patológica. A cada una se le asigna una puntuación que oscila entre 1 y 5, y un grado secundario al segundo más predominante; el puntaje es obtenido por la suma de los dos valores asignados (de 2 a 10) y tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas (NE: 3).<sup>56</sup>

De acuerdo a la clasificación conforme al método propuesto por Gleason, se establece al grado de diferenciación con fines pronósticos (NE: 1):<sup>56</sup>

- Grado 1 = bien diferenciado (Gleason de 2 a 4)
- Grado 2 = moderadamente diferenciado (Gleason de 5 a 6)
- Grado 3 = pobremente diferenciado (Gleason de 8 a 10). El Gleason 7 se deja en una zona “gris”, un limbo y algunos lo asignan al grupo de tumores moderadamente diferenciados dependiendo de si una de las poblaciones celulares ha sido calificada con 3+4.

Los esquemas de estratificación de riesgo han sido desarrollados con base en el nivel de APE, el método propuesto por Gleason y la clasificación T del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2002,<sup>58</sup> dividiéndose en tres grupos (NE: 1, GR: B)<sup>56</sup> por lo que se recomienda clasificar los grupos de riesgo con base en las escalas de estadificación mencionadas con fines de tratamiento y pronóstico (GR: A):<sup>56</sup>

- Bajo riesgo: APE < 10 ng/mL, Gleason ≤ 6 y estadio clínico T1 a T2A
- Riesgo intermedio: APE de 10 a 20 ng/mL, Gleason 7 o estadio clínico T2b a T2c
- Alto riesgo: APE > 20 ng/mL, Gleason de 8 a 10, estadio clínico T3 a T4

**Tabla 5** Clasificación TNM para cáncer de próstata<sup>57</sup>

Estadio	Definición
<b>T: Tumor primario</b>	
T1	Tumor no evidente clínicamente ni detectable mediante técnicas de imagen
T1a	Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual a 5% del tejido reseado mediante RTUP
T1b	Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor a 5% del tejido reseado mediante RTUP
T1c	Tumor identificado mediante biopsia
T2	Tumor confinado a 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
T2c	El tumor abarca ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática, sin haber afección sobre otros órganos
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
T4a	Tumor que invade cuello vesical, esfínter anal externo y/o recto
T4b	Tumor que invade 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

RTUP: resección transuretral de próstata

## Abordaje terapéutico en pacientes con cáncer de próstata

### a) Cirugía

A continuación se describen las recomendaciones del tratamiento quirúrgico en pacientes con CaP por cada grupo con riesgo de recurrencia, basadas en las guías emitidas por *European Association of Urology* (EAU)<sup>56</sup> y *NCCN*<sup>58</sup> (Algoritmo de cirugía).

#### Grupo con bajo riesgo:<sup>56</sup>

➤ CaP localizado, cT1-T2a + Gleason 2-6 + APE < 10 ng/mL

➤ Criterios para *muy bajo riesgo*: T1c, Gleason ≤ 6, < 3 biopsias positivas con ≤ 50% de cáncer en cada una, densidad de APE < 0.15 ng/mL/g (NCCN).<sup>58</sup>

#### Estadio cT1-T2a

##### Prostatectomía radical

Tratamiento opcional en pacientes jóvenes con buena expectativa de vida (> 10 años) (GR: 3) (EAU)<sup>55</sup>

#### Grupo con riesgo intermedio:<sup>56</sup>

CaP localizado, cT2b-T2c o Gleason 7 o APE 10 a 20 ng/mL

**Estadios cT2b a T2c**Prostatectomía radical

En pacientes con expectativa de vida > 10 años que acepten las complicaciones inherentes al tratamiento, debe realizarse linfadenectomía ampliada, por el riesgo de infiltración ganglionar (GR: A) (EAU).<sup>55</sup>

Terapia combinada (HT neoadyuvante + prostatectomía radical)

No ha mostrado beneficio alguno (GR: A) (EAU).<sup>55</sup>

**Grupo con alto riesgo:<sup>56</sup>**

CaP T3a o Gleason 8-10 o APE > 20 ng/mL

**Estadio T3a**Prostatectomía radical

Requiere manejo multidisciplinario con HT y RT, raramente con cirugía debido a la alta probabilidad de afectación de ganglios linfáticos y/o márgenes positivos de la resección (NE: 2, GR: B) (NCCN).<sup>58</sup> Opcional para pacientes seleccionados portadores de enfermedad limitada (T3a), Gleason ≤ 8, APE < 20 ng/mL y expectativa de vida > 10 años (NE: 2, GR B) (NCCN).<sup>58</sup>

**Grupo con muy alto riesgo (EAU):<sup>55</sup>**

CaP localizado: cT3b a T4 N0 o cualquier T, N1

**Estadios T3b N0**Prostatectomía radical

Requiere manejo multidisciplinario con HT y RT, raramente con cirugía debido a la alta probabilidad de afectación de ganglios linfáticos y/o márgenes positivos de la resección (NE: 2, GR: B) (NCCN).<sup>58</sup> Opcional para pacientes seleccionados que acepten las complicaciones inherentes al tratamiento: Gleason ≤ 8, APE < 20 ng/mL y expectativa de vida > 10 años (NE: 2, GR: B) (NCCN).<sup>58</sup>

**b) Hormonoterapia****Definiciones**

Deprivación androgénica (DA): eliminación y/o supresión de la testosterona sérica a niveles menores a 50 ng/dL. Se puede lograr de forma médica o quirúrgica (Algoritmo de hormonoterapia).

Deprivación androgénica máxima (DAM): bloqueo del receptor de testosterona con un antiandrógeno. Consiste en eliminar en 100% la testosterona sérica (testicular y suprarrenal) (tablas 6 a 13).

**Monitorización durante el tratamiento con hormonoterapia**

Los efectos adversos de la HT incluyen: osteoporosis, mayor incidencia de fracturas (patológicas), obesidad, resistencia a la insulina, alteraciones en lípidos, mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.<sup>55</sup> En la tabla 14 se mencionan los fármacos utilizados en el manejo hormonal del CaP.

**c) Quimioterapia****Cáncer de próstata metastático resistente a castración****Introducción**

A pesar de que la mortalidad por CaP ha tendido a disminuir en las últimas dos décadas, representa aún la segunda causa de muerte en los países occidentales. Aunque con frecuencia es una enfermedad lentamente progresiva, hasta 39% de los pacientes fallecerá por enfermedad metastática.<sup>34,60</sup>

El cáncer de próstata resistente a castración (CaPRC) se define como el que progresa mientras el paciente está recibiendo terapia de DA con niveles séricos de testosterona indicativos de castración (menores a 50 ng/dL).<sup>38</sup> El objetivo general del tratamiento en el cáncer de próstata metastático resistente a castración (CaPmRC) es la paliación de los síntomas.

A la fecha cuatro agentes sistémicos han demostrado mejoría en la supervivencia global en pacientes con CaPmRC: docetaxel, cabazitaxel, sipoleucel-T y acetato de abiraterona (los dos últimos no disponibles [registrados] en México al momento de esta publicación).

Históricamente la quimioterapia en el CaPmRC ha conferido sólo beneficio sintomático. En 2004 dos grandes estudios fase III concluyeron que la quimioterapia basada en docetaxel prolongaba la mediana de la supervivencia global.<sup>61,62</sup> El beneficio de la quimioterapia con docetaxel es independiente de la edad, grado de dolor o estado funcional al inicio de la enfermedad metastática. En pacientes sintomáticos con enfermedad rápidamente progresiva y metástasis viscerales, la quimioterapia basada en docetaxel ha conferido un beneficio en la supervivencia, por lo que actualmente es considerada como el tratamiento estándar.<sup>61,62</sup> Para pacientes que no toleran el docetaxel, la mitoxantrona y la vinorelbina brindan un beneficio paliativo.<sup>63,64</sup> En los pacientes asintomáticos, no está totalmente definido cuándo debe iniciarse el tratamiento por lo que se debe evaluar de manera individual; en la actualidad se tiene la opción de la inmunoterapia.

Se han descrito varios factores de pronóstico desfavorable en quienes van a recibir quimioterapia (metástasis viscerales, presencia de dolor, anemia [hemoglobina < 13 g/dL], progresión de metástasis óseas y uso previo de

**Tabla 6** Deprivación androgénica

Indicaciones	Beneficios	Nivel de evidencia
M1 sintomático	Paliar síntomas y reducir el riesgo de secuelas catastróficas de la enfermedad avanzada (compresión medular, fracturas, metástasis extraesqueléticas, obstrucción urinaria)	1b (EAU) <sup>55</sup>
M1 asintomático	Castración inmediata para diferir la progresión a un estadio sintomático y prevenir complicaciones relacionadas a la progresión. Un protocolo de vigilancia activa expectante puede ser aceptable en pacientes claramente informados si la supervivencia es el objetivo principal	1b (EAU) <sup>55</sup> 3 (EAU) <sup>55</sup>
N+	Castración inmediata para prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Puede ser obviada cuando se reporta micrometástasis única después de linfadenectomía extendida y prostatectomía radical	1b (EAU) <sup>55</sup> 3 (EAU) <sup>55</sup>
Localmente avanzado M0	Castración inmediata para mejorar la supervivencia libre de enfermedad	1b (EAU) <sup>55</sup>
Localmente avanzado asintomático no candidato a tratamiento definitivo local	Mejoría limitada en supervivencia global no relacionada a la supervivencia relacionada al cáncer	1a (EAU) <sup>55</sup>
<b>ANTIANDRÓGENOS</b>		
Administración de corto plazo	Reducir el riesgo del fenómeno de “llamarada” en pacientes con cáncer metastásico que deben recibir agonistas LHRH	1b (EAU) <sup>55</sup>
Monoterapia con antiandrógenos no esteroideos	Monoterapia primaria: como alternativa a la castración en pacientes con CaP localmente avanzado (T3 a 4, cualquier N, o cualquier T) No tiene lugar en enfermedad localizada como modalidad única de tratamiento Combinada con radioterapia: sin recomendaciones claras al momento Combinada con prostatectomía radical: sin lugar como adyuvancia	2a (EAU) <sup>55</sup>

**Tabla 7** Aspectos a considerar en cada modalidad de deprivación androgénica<sup>55</sup>

Terapia	Aspectos a considerar
Orquiectomía bilateral	El no deseo del paciente puede evitar su realización
Estrógenos	No administrar en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida
Agonistas LHRH monoterapia	No administrar en enfermedad metastásica con alto riesgo de efecto “llamarada”. Se sugiere iniciar después de al menos dos semanas del uso de antiandrógeno
Antiandrógenos	No administrar como terapia primaria en CaP localizado

estramustina al docetaxel), de ahí que los pacientes pueden ser categorizados dentro de tres grupos de riesgo: bajo (ninguno o un factor pronóstico), intermedio (dos

factores) y alto (tres o más factores) teniendo como supervivencia global: 25.7, 18.7 y 12.8 meses, respectivamente.<sup>65</sup> Por lo tanto, la quimioterapia debe ser

**Tabla 8** Deprivación androgénica para enfermedad clínicamente localizada

No se recomienda la deprivación androgénica neoadyuvante a prostatectomía radical.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La deprivación androgénica antes, durante o después de la radioterapia prolonga la supervivencia en pacientes seleccionados.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La terapia adyuvante después de un tratamiento primario no es un manejo estandarizado con excepción de algunos pacientes con alto riesgo manejados con radiación. El CaP de bajo volumen y de alto grado requerirá terapia adyuvante por cuatro a seis meses pero se debe considerar hasta dos a tres años.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La bicalutamida a altas dosis (150 mg) ha emergido como un alternativa a la castración en pacientes con enfermedad localmente avanzada si la supervivencia libre de progresión es el objetivo, así como en pacientes altamente seleccionados, debidamente informados sobre enfermedad metastásica con un APE bajo.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La bicalutamida a altas dosis debe evitarse en pacientes con CaP localizado (como monoterapia o que serán operados).	2a (EAU) <sup>55</sup>
El beneficio de la bicalutamida para calidad de vida comparado con castración está lejos de ser probado.	2a (EAU) <sup>55</sup>
En el ensayo más grande utilizando bicalutamida como monoterapia a 150 mg, se observó retardo en la recurrencia de la enfermedad sin mejoría en la supervivencia.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
Los efectos adversos de la deprivación androgénica se incrementan durante el tratamiento.	2a (NCCN) <sup>58</sup>

**Tabla 9** Enfermedad avanzada (recurrencia bioquímica de APE o enfermedad metastásica)

El tiempo de inicio en pacientes cuya única evidencia de cáncer es un aumento en el APE y que está determinado por la velocidad de incremento del mismo, ansiedad del paciente y los efectos a corto y largo plazo de la deprivación.	1a (NCCN) <sup>58</sup>
Una proporción significativa de estos pacientes morirá por la enfermedad, su pronóstico está dado por el nivel absoluto de APE, tasa de cambio en el nivel de APE (tiempo de duplicación), y el estadio clínico inicial, grado histológico y nivel de APE al momento del tratamiento definitivo.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
Una deprivación temprana es mejor que la tardía. En pacientes con APE elevado (> 50 ng/mL), con un periodo de duplicación corto y con expectativa de vida prolongada, se debe considerar la deprivación temprana.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
El tratamiento se debe iniciar inmediatamente en pacientes sintomáticos.	1a (NCCN) <sup>58</sup>
El bloqueo temprano retardará la aparición de síntomas y metástasis pero no es claro si prolongará la supervivencia.	2a (NCCN) <sup>58</sup>

individualizada con base en el riesgo, el estado clínico y la preferencia del paciente, tomando en cuenta que el beneficio de la misma a base de docetaxel es independiente de las manipulaciones hormonales previas (Algoritmo de quimioterapia).

En pacientes con altos niveles de APE o un periodo de duplicación acelerado en menos de seis meses, el inicio temprano de la quimioterapia debe considerarse, ya que en pacientes con CaPmRC existe una mejoría

estadísticamente significativa comparada con la supervivencia de aquellos pacientes en los que se retrasa el tratamiento citotóxico.<sup>65</sup> Para aquellos pacientes que progresan a la primera línea aun con docetaxel, actualmente no existe consenso sobre cuál es la mejor terapia después de falla al mismo. Las opciones actualmente disponibles incluyen cabazitaxel, reintroducción de docetaxel, mitoxantrona y terapia de deprivación androgénica (TDA) como segunda línea.



**Tabla 10** Deprivación androgénica óptima

Los agonistas y los antagonistas <sup>38</sup> de LHRH (castración médica), así como la orquiectomía bilateral son igualmente efectivos.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La deprivación androgénica máxima (castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno) no otorga beneficio comprobado sobre la castración sola en pacientes con enfermedad metastásica.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La terapia antiandrogénica se debe administrar siete días antes del agonista LHRH en pacientes con metástasis conocidas y que estén en riesgo de desarrollar síntomas asociados al efecto “llamarada”.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
Como alternativa a la coadministración de antiandrógenos y agonistas LHRH para evitar el efecto de “llamarada”, pueden administrarse como monoterapia los antagonistas LHRH.	
La monoterapia antiandrogénica es menos efectiva que la castración médica o quirúrgica y no debe ser recomendada. Los efectos adversos son diferentes pero menos tolerables.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
No existe evidencia clínica que apoye el uso de bloqueo androgénico triple (finasterida o dutasterida con bloqueo androgénico total).	2a (NCCN) <sup>58</sup>
La deprivación androgénica intermitente reduce los efectos adversos sin alterar la supervivencia comparada con el bloqueo androgénico continuo, pero la eficacia a largo plazo no ha sido probada.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
Los pacientes que no logran supresión adecuada de la testosterona sérica (menos de 50 ng/dL) con castración médica o quirúrgica pueden ser considerados para manipulación hormonal adicional (con estrógenos, antiandrógenos o esteroides) aunque el beneficio clínico no es claro.	2a (NCCN) <sup>58</sup>

**Tabla 11** Guías para terapia hormonal en cáncer de próstata

En el CaP avanzado, la deprivación androgénica (DA) retarda la progresión, previene las complicaciones potencialmente catastróficas y mejora los síntomas, pero no mejora la supervivencia.	1b (EAU) <sup>55</sup>
En el CaP avanzado, todas las formas de castración usadas como monoterapia (orquiectomía, LHRH y dietilestilbestrol) tienen similar eficacia.	1b (EAU) <sup>55</sup>
La monoterapia con antiandrógeno no esteroideo es una alternativa a la castración en pacientes con enfermedad localmente avanzada.	2a (EAU) <sup>55</sup>
En el CaP metastásico (CaPm), agregar un antiandrogénico a la castración produce una pequeña mejoría en los resultados en comparación con la castración sola, sin embargo, aumenta los efectos adversos y eleva los costos.	1a (EAU) <sup>55</sup>
La DA intermitente no debe ser ya considerada como experimental, aunque los datos de los ensayos clínicos prospectivos se encuentran pendientes. La DA mínima debe ser aún considerada experimental.	2a (EAU) <sup>55</sup>
En el CaP avanzado, el bloqueo inmediato (al diagnóstico) reduce la progresión de la enfermedad, al igual que la tasa de complicaciones por progresión, comparado con el bloqueo diferido (hasta la progresión sintomática); sin embargo, el beneficio en la supervivencia es marginal y no es cáncer-específico.	1b (EAU) <sup>55</sup>
La orquiectomía bilateral es la forma más costo-efectiva de DA, especialmente si se inicia después de la presencia de manifestaciones de enfermedad metastásica (GR [CGE]: D).	3 (EAU) <sup>55</sup>

Cabazitaxel más prednisona ha mostrado una ganancia en la supervivencia global en este tipo de pacientes (en comparación con mitoxantrona), además de que ha

reducido en 30% el riesgo relativo de muerte, logrando una calidad de vida similar a la mitoxantrona más prednisona.<sup>59</sup>

**Tabla 12** Terapia hormonal secundaria

La activación de los receptores de andrógenos y síntesis autocrina/paracrina de andrógenos son mecanismos de recurrencia del CaP durante la deprivación androgénica (resistente a castración [CaPRC]). Por lo tanto, los niveles de castración de testosterona deben mantenerse mientras se aplican terapias adicionales.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
Una gran variedad de estrategias que otorguen beneficio clínico puede ser empleada si la deprivación inicial ha fallado, esto incluye retiro del antiandrógeno, administración de antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), administración de inhibidores de síntesis androgénica adrenal/paracrina (ketoconazol o acetato de abiraterona), o uso de estrógenos, como dietilestilbestrol (DES); sin embargo, ninguno de estos agentes ha mostrado en estudios clínicos aleatorizados un aumento en la supervivencia.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
El acetato de abiraterona con bajas dosis de prednisona prolonga la supervivencia global en hombres con CaPRC que han sido tratados con docetaxel. Mejorías estadísticamente significativas también fueron observadas en progresión, respuesta tumoral y nivel de APE. Por lo tanto, la administración de abiraterona (1 000 mg al día) con prednisona (5 mg dos veces al día) es una opción de tratamiento ante la falla a docetaxel. Los efectos adversos de abiraterona incluyen hipertensión, hipocaliemia, edema periférico, daño hepático, fatiga.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
El acetato de abiraterona también puede ser considerado para pacientes con CaPRC que no son candidatos a quimioterapia. El uso de abiraterona en pacientes que no han recibido previamente docetaxel se basa en datos clínicos de estudios fase II.	2a (NCCN) <sup>58</sup>
Hasta que más estudios arrojen resultados concluyentes, docetaxel continúa siendo el estándar de tratamiento para pacientes con CaPRC. Otros taxanos, como cabazitaxel, en estudios fase III han demostrado eficacia similar	2a (NCCN) <sup>58,59</sup>

### Opciones terapéuticas de soporte médico

Muchos pacientes con CaPmRC con metástasis óseas sintomáticas no son candidatos a tratamiento con quimioterapia, por lo que se deben considerar otras opciones como RT, analgésicos, antieméticos, el radiofármaco samario y tratamientos hormonales.<sup>66</sup>

Los eventos más comunes relacionados con las metástasis óseas incluyen dolor óseo, fracturas y compresión medular. El ácido zoledrónico y denosumab han demostrado un efecto clínicamente significativo en términos de prevención de complicaciones esqueléticas y reducción del dolor.<sup>67-69</sup>

### Tratamiento sistémico paliativo de primera línea

Los pacientes candidatos a recibir quimioterapia paliativa son los hormonorrefractarios (castración resistente), definidos por:<sup>70</sup>

- Niveles de testosterona menores a 50 ng/dL
- Tres determinaciones con incremento progresivo de APE, con cuatro semanas de diferencia entre cada una de ellas, resultando en un incremento de 50% a partir del nadir<sup>70</sup>

- Incremento del APE a pesar de la suspensión de los antiandrógenos: cuatro semanas para flutamida y seis semanas para bicalutamida
- Incremento progresivo de niveles de APE a pesar de las manipulaciones hormonales
- Progresión de lesiones medibles: progresión o aparición de dos o más lesiones en rastreo óseo o en tejidos blandos de acuerdo a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)<sup>71</sup>

En pacientes con estas características y síntomas secundarios, se determina si recibirán este tratamiento de acuerdo al estado funcional y comorbilidades presentadas, ya que el único tratamiento que ha demostrado incremento en la supervivencia global en primera línea para pacientes con castración resistente es docetaxel trisemanal a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> y prednisona, obteniendo supervivencia global de 18.9 meses,<sup>61-63</sup> además de un incremento en la calidad de vida y disminución del dolor secundario a las metástasis óseas; este tratamiento se administra en pacientes con estado funcional según ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 a 1. La neutropenia y la neutropenia febril son los principales efectos adversos, por lo que se recomienda el uso de factor estimulante de colonias.<sup>61</sup> Con un estado funcional de ECOG 4 se brindarán cuidados

**Tabla 13** Seguimiento después del tratamiento hormonal

Los pacientes deben ser evaluados tres y seis meses después del inicio de la terapia.	C (EAU) <sup>55</sup>
Como mínimo, los exámenes deben incluir medición del APE sérico, TR, testosterona sérica y evaluación cuidadosa de los síntomas para determinar la respuesta al tratamiento y los efectos adversos del manejo instaurado.	B (EAU) <sup>55</sup>
Si el paciente es sometido a DA intermitente, el APE y la testosterona deben ser monitorizados en intervalos de tres meses durante la pausa del tratamiento.	C (EAU) <sup>55</sup>
El seguimiento debe ser individualizado de acuerdo a síntomas, factores pronóstico y tratamiento administrado.	C (EAU) <sup>55</sup>
En pacientes con enfermedad M0 con buena respuesta a tratamiento, el seguimiento debe ser cada seis meses e incluir como mínimo una historia específica sobre la enfermedad, TR y determinación de APE.	C (EAU) <sup>55</sup>
En pacientes con enfermedad M1 con buena respuesta al tratamiento, el seguimiento se realiza cada tres a seis meses. Debe incluir al menos una historia específica sobre la enfermedad, TR y determinación de APE y se complementa con determinación de hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina. El nivel de testosterona debe ser determinado durante el primer año.	C (EAU) <sup>55</sup>
Los pacientes (especialmente M1b) deben ser informados acerca de los signos clínicos que podrían sugerir compresión de la médula espinal.	A (EAU) <sup>55</sup>
Cuando ocurre progresión de la enfermedad o si el paciente no responde al manejo dado, el seguimiento debe ser individualizado.	C (EAU) <sup>55</sup>
No se recomienda la realización de estudios de gabinete de rutina en pacientes estables.	B (EAU) <sup>55</sup>
En pacientes con sospecha de progresión se debe evaluar el nivel de testosterona. Por definición, los pacientes con CaPRC deben tener valores menores a 50 ng/dL.	A (EAU) <sup>55</sup>

paliativos debido a que no es posible ofrecer tratamiento sistémico, ya que los efectos adversos son mayores a los beneficios.<sup>70</sup>

En el grupo de pacientes que no tiene acceso a docetaxel, una alternativa de tratamiento es la mitoxantrona trisemanal a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup>; no mejora la supervivencia global pero sí la calidad de vida y disminuye el dolor secundario a las metástasis óseas.<sup>64</sup>

Durante la quimioterapia es necesario continuar con la administración de un análogo de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en pacientes sin orquiectomía;<sup>72</sup> el número máximo de tratamientos a administrar no está bien establecido y dependerá de la evolución y condiciones del paciente. En aquellos asintomáticos en quienes el APE se duplica en un lapso menor de tres meses, se recomienda el inicio temprano de quimioterapia, ya que se obtendrá incremento en la supervivencia global. Los pacientes con elevación del APE sintomáticos con estudios de extensión negativos, se pueden mantener en vigilancia iniciando tratamiento al cumplir los criterios antes mencionados o con la aparición de síntomas.<sup>70,72</sup>

### Tratamiento sistémico de segunda línea

Hasta hace poco tiempo la quimioterapia para CaPRC era considerada relativamente ineficaz. Dicho paradigma cambió con los resultados obtenidos con docetaxel, que produjo altos porcentajes de respuesta y duración prolongada de la supervivencia.<sup>61</sup>

Infelizmente, sin excepción, los pacientes progresarán de quimioterapia de primera línea requiriendo un manejo sistémico antineoplásico de segunda línea. En los casos de progresión a una primera línea de tratamiento y con buen estado funcional, es posible ofrecer alternativas adicionales con quimioterapia y agentes hormonales, siendo el estado funcional el principal predictor para su uso; el medicamento aprobado en este momento para quienes recibieron en primera línea docetaxel (aprobado por la *Food and Drug Administration* [FDA] y recién registrado en México), es cabazitaxel. En un estudio fase III (TROPIC),<sup>59</sup> se comparó cabazitaxel a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa (i.v.) cada tres semanas y prednisona a dosis de 5 mg contra mitoxantrona a 12 mg/m<sup>2</sup> y prednisona a la misma dosis. La mediana global de supervivencia fue a favor de cabazitaxel con 15.8 meses vs. 12.7 meses

**Tabla 14** Fármacos utilizados en el manejo hormonal del cáncer de próstata

<b>Análogos LHRH</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Esquema de dosificación</b>
Buserelina 9.45 mg	6.3 mg Una vez cada 12 semanas	Una vez cada 8 semanas
Goserelina 10.8 mg	3.6 mg Una vez cada 12 semanas	Una vez cada 4 semanas
Leuprolide o leuprorelina 22.5 mg	7.5 mg Una vez cada 12 semanas	Una vez cada 4 semanas
Lupron Depot Microesferas (sólo disponible en estas dosis en EUA y Europa)	7.5 mg Una vez cada 12 semanas Una vez cada 16 semanas	Una vez cada 4 semanas
22.5 mg 30 mg 45 mg	Una vez cada 24 semanas	
Acetato de triptorelina	3.75 mg	Una vez cada 4 semanas
Pamoato de triptorelina 11.25 mg	3.75 mg Una vez cada 12 semanas	Una vez cada 4 semanas
<b>Antagonistas LHRH</b>		
Degarelix 80 mg	240 mg (dos viales de 120 mg) A partir de la 2ª dosis cada mes	Dosis única inicial
<b>Antiandrógenos</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Esquema de dosificación</b>
Bicalutamida	50 mg 150 mg	Una vez al día combinado con orquiectomía o análogo Una vez al día (T3)
Flutamida	250 mg	Tres veces al día, continuo
Nilutamida	300 mg 150 mg	Una vez al día por 30 días Una vez al día, continuo
Acetato de ciproterona	50 mg	Después de orquiectomía: dos tabletas una o dos veces al día Sin orquiectomía: dos tabletas dos o tres veces al día

siendo la limitante de este esquema los eventos adversos hematológicos y gastrointestinales, por lo que se recomienda el uso profiláctico de factor estimulante de colonias y antidiarreicos; estas dos opciones ofrecen un incremento en la supervivencia global libre de progresión y disminución de los síntomas.<sup>59,72,73</sup>

Otro agente que también puede ser usado, pero que al momento de la publicación de este documento no ha sido aprobado en México, es el acetato de abiraterona, profármaco de la abiraterona (potente inhibidor selectivo de la enzima P450 c17 [CYP17] requerida para dos pasos fundamentales de la biosíntesis de andrógenos en testículos, glándulas suprarrenales y tejido prostático)

con el cual se revierte la resistencia a la terapia antian-drogénica.<sup>74,75</sup> Los resultados obtenidos en un estudio fase III que incluyó a pacientes previamente tratados con docetaxel con la dosis de 1 000 mg vía oral y prednisona a dosis de 5 mg fueron: 35% de reducción en el riesgo de muerte y mediana de supervivencia global de 14.8 meses para el brazo de abiraterona contra 10.9 meses del brazo placebo.<sup>76</sup>

Anteriormente al no disponer en México de los medicamentos hasta el momento aprobados como segunda línea, la opción de tratamiento en un paciente que previamente había recibido docetaxel era mitoxantrona a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup>, considerando que en el estudio

TAX-327, 11 de 71 pacientes del brazo de docetaxel (15%) que se cruzaron a mitoxantrona tuvieron disminución del APE en 50% y supervivencia libre de progresión de 3.4 meses con reducción del dolor óseo sin incremento en la supervivencia global.<sup>77</sup> Actualmente ya se cuenta con cabazitaxel, el cual acaba de obtener el registro.

### Inmunoterapia en cáncer de próstata

En la actualidad se reconoce a la inmunoterapia como una modalidad de tratamiento para el CaP. El objetivo de este tipo de tratamiento es activar el sistema inmunitario del huésped en contra de las células tumorales. La respuesta inmunitaria tiene varios eventos secuenciales: se inicia con la activación de células presentadoras de antígenos (CPA) ante determinado antígeno, seguida por la presentación del mismo a los linfocitos T; de este modo, los linfocitos T atacan al antígeno presentado autorregulando su actividad, estableciéndose así una respuesta efectora en contra de las células tumorales. Las células dendríticas son consideradas como las CPA más importantes que estimulan a los linfocitos T. Asimismo, la activación de las CPA puede aumentar por citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) promoviendo la producción y diferenciación de monocitos maduros y de células dendríticas procedentes de células progenitoras hematopoyéticas.

El sipuleucel-T es un tipo de inmunoterapia celular activa personalizada que usa la presentación de antígenos *ex vivo* para inducir una respuesta inmunitaria antitumoral.<sup>78,79</sup>

En abril de 2010, la FDA aprobó al sipuleucel-T para el tratamiento de pacientes con CaPRC con base en el estudio *IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment)*,<sup>80</sup> el cual evaluó la supervivencia global de pacientes con CaPm que habían progresado a bloqueo androgénico con estado funcional ECOG de 0 a 1, APE de 5 ng/mL o más, cualquier nivel de Gleason, niveles séricos de testosterona menores de 50 ng/dL, sin fracturas patológicas, sin metástasis viscerales, sin compresión medular y sin tratamiento en los 28 días previos. El estudio mostró ventaja en supervivencia global a tres años en el grupo de sipuleucel-T (31.7% vs. 23% en el grupo placebo). Los títulos de anticuerpos contra la proteína PA2024 > 400 se observaron en 100 de 151 pacientes (62.2%) en el grupo de sipuleucel-T y en 20 de 70 (2.9%) en el grupo placebo. Los títulos de anticuerpos contra la PAP > 400 se observaron en 43 de 151 pacientes (28.5%) del grupo con sipuleucel-T y en uno de 70 (1.4%) en el grupo placebo.<sup>80</sup> Los pacientes en el grupo de sipuleucel-T cuyos títulos de anticuerpos contra PA2024 o PAP fueron > 400, vivieron más que aquellos cuyos títulos fueron ≤ 400 ( $p < 0.001$  y  $p = 0.08$ , respectivamente).<sup>80</sup>

Los efectos adversos de sipuleucel-T consisten en los relacionados con la liberación de citocinas, generalmente grados 1 o 2.<sup>80</sup> En conclusión, sipuleucel-T está indicado en pacientes con CaPRC que presentan buen estado funcional (ECOG de 0 a 1), asintomáticos o con síntomas mínimos, expectativa de vida mayor a seis meses y sin enfermedad visceral (NE: 1).<sup>80</sup>

### Salud ósea en pacientes con cáncer de próstata

La salud e integridad óseas se mantienen gracias a un perpetuo remodelamiento, con un equilibrio entre la formación de osteoblastos y la resorción ósea por los osteoclastos. Las complicaciones óseas universalmente aceptadas relacionadas con la enfermedad incluyen las fracturas patológicas, compresión medular y/o nerviosa, hipercalcemia y cambios en la terapia antineoplásica; otros síntomas relacionados son el dolor óseo, así como los efectos de la terapia sobre la calidad de vida, la necesidad del uso de analgésicos y el acortamiento de la supervivencia.<sup>70</sup> Las metástasis óseas son el factor de riesgo más importante que afecta la salud ósea de los pacientes con CaP y pueden ocasionar complicaciones como fractura de cadera, compresión nerviosa y/o medular y dolor óseo, siendo los dos primeros eventos los que claramente pueden disminuir las expectativas de vida del paciente, mientras que el dolor óseo que se presenta por enfermedad extensa sigue siendo un problema diagnóstico y terapéutico de gran relevancia.<sup>81</sup>

### Osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata

La osteoporosis en hombres ha sido definida por la OMS y por *National Institutes of Health (NIH)* de EUA como un desorden esquelético caracterizado por el compromiso de la resistencia del hueso con un incremento en el riesgo de fracturas. La osteoporosis en hombres es, al igual que en las mujeres, diagnosticada mediante la densitometría ósea (DO), siendo las principales causas el consumo de alcohol, el uso crónico de glucocorticoides, el CaP y, recientemente descrito, el tabaquismo. Se define de la siguiente manera:<sup>82</sup>

- Osteoporosis: T-score < -2.5
- Osteopenia : T-score -2.5 a -1.0

Los pacientes con CaP que son llevados a TDA o bloqueo androgénico (BA) experimentan una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) muy similar a la que experimentan las mujeres posmenopáusicas, con disminución de ésta de 1 a 3% por cada año de tratamiento, presentando un riesgo de fractura directamente relacionado al tiempo del BA, siendo hasta de 19.4% a los cuatro años de tratamiento.<sup>83</sup>

Los bifosfonatos han demostrado un beneficio en estos pacientes en quienes mejoran la DMO entre 1 y 5% por año de uso, aunque la evidencia de disminución del riesgo de fractura no ha sido completamente evaluada. Los fármacos con mayor evidencia de apoyo para su uso son el pamidronato, el alendronato y el ácido zoledrónico.<sup>84-87</sup> El denosumab, anticuerpo monoclonal que se une al ligando de receptor para el factor nuclear KB (RANKL), ocasiona la inhibición de formación de osteoclastos y su adecuada función, lo que disminuye la resorción ósea. Su uso ha demostrado un claro beneficio en la DMO a los 24 meses con un incremento de ésta en la columna lumbar (+6.7%) y en la cadera (+4.8%). Además, muestra una clara reducción del riesgo de fractura a los 12, 24 y 36 meses ( $p = 0.004$ ,  $p = 0.004$  y  $p = 0.006$ , respectivamente).<sup>88</sup>

En los pacientes con enfermedad ósea extensa, el uso de los bifosfonatos orales no ha mostrado beneficio a corto y mediano plazos;<sup>89</sup> en cambio el ácido zoledrónico, en un estudio fase III en pacientes con CaPRC y enfermedad ósea, demostró beneficio en la reducción de los eventos óseos relacionados con la enfermedad, con reducción de 11% en el riesgo absoluto de fractura ( $p = 0.009$ ). En otro estudio fase III en el que se comparó denosumab vs. ácido zoledrónico en pacientes con CaPRC y enfermedad ósea, denosumab mostró un adecuado perfil de seguridad, disminuyendo el riesgo de fractura en 18% en comparación con el ácido zoledrónico ( $p = 0.002$  en análisis de no inferioridad y  $p = 0.008$  en análisis de superioridad).<sup>90</sup>

En cuanto al perfil de seguridad de ambos medicamentos, es importante destacar a la osteonecrosis mandibular como un efecto esperado hasta en 1.3% de los pacientes en tratamiento con ácido zoledrónico y en 2.3% de aquellos con denosumab.<sup>90</sup> Otra toxicidad importante a considerar es la hipocalcemia que se presenta en 5.8% de los pacientes con ácido zoledrónico y en 12.8% de aquellos con denosumab.<sup>90</sup> Es importante tener en cuenta la depuración de creatinina para la administración de ácido zoledrónico, ya que no es recomendable con una depuración de creatinina menor a 30 mL/min.<sup>90</sup>

## a) Radioterapia

### Antecedentes

En las últimas dos décadas se ha revalorado el papel de la RT en el tratamiento del CaP. Esto se ha debido a varios hechos, entre los que se pueden destacar los siguientes:

1. En 1987, después de varios años de la identificación del APE, fue posible tener en un gran número de laboratorios los reactivos para la determinación del

mismo. Esto modificó el panorama oncológico, llevando al CaP a ser la neoplasia más frecuente, al menos en países occidentales. En forma paralela, el espectro de las etapas en que se hacía el diagnóstico dio un vuelco de 180 grados y hoy en día las más comúnmente diagnosticadas son las etapas I y II.<sup>91</sup>

2. De manera simultánea o con poco tiempo de diferencia, llegaron nuevos equipos de RT. Fue posible hacer la planeación mediante imágenes de tomografía y ello facilitó las planeaciones conformacionales y poco después las de RT de intensidad modulada al incorporar también las imágenes por resonancia magnética. Lo anterior permitió administrar mayores dosis de radiaciones ionizantes y con ello incrementar los porcentajes de control local de la enfermedad.<sup>92</sup>
3. Tras la aparición de nuevos radionúclidos en diferentes formas que se incorporaron al mercado (yodo 125, paladio 103, iridio 192 y oro 198), éstos se utilizaron para el tratamiento de las neoplasias prostáticas, lo que fue posible porque de manera paralela llegaron a los departamentos clínicos los nuevos equipos de braquiterapia, junto con ultrasonido para realizar su colocación.
4. Algunos aditamentos incorporados a los nuevos aceleradores como los que permiten hacer verificaciones mediante imagen de la posición del campo de tratamiento (ultrasonido o *Cone Beam* de corte tomográfico [CBCT]), contribuyeron a la mayor exactitud en la administración de las dosis del día a día (radioterapia guiada por imagen [IGRT]).
5. Computadoras más potentes que permiten hacer varios planes de tratamiento en tiempos relativamente cortos y con ello poder elegir el mejor, lo que ha sido una adición muy importante en los servicios de radioterapia.
6. El conocimiento radiobiológico de la respuesta del cáncer prostático a las dosis altas por sesión, similar a los tejidos de respuesta tardía, que ha llevado a algunos clínicos a buscar en los últimos años una mejoría aún mayor de las tasas de curación, al administrar dosis mayores por sesión ya sea mediante braquiterapia de tasa alta de dosis o bien mediante la administración de dosis muy alta con aceleradores lineales.<sup>93-95</sup>

Ante este panorama, era lógico para el campo de la RT visualizarla como una opción terapéutica válida y no solamente para tratar a pacientes que no fueran considerados para el tratamiento quirúrgico debido a la edad o a condiciones comórbidas.

## Tratamiento

Una vez que el paciente ha sido diagnosticado y estadificado, se deberá contar con otros elementos como son el APE

y el grado de diferenciación (escala de Gleason) para subdividir a los pacientes. Una primera división consiste en:<sup>96</sup>

- a) Pacientes que tienen cánceres en etapas tempranas, esto es,  $\leq$  T2 y que tienen una alta probabilidad de ser curados mediante tratamiento local.
- b) El segundo grupo está constituido por los pacientes con neoplasias localmente avanzadas, aparentemente sin diseminación y para los cuales aún es posible esperar un tratamiento con fines curativos mediante la asociación con manejo hormonal (T3 y T4 N0 M0).
- c) Un tercer grupo de pacientes con cáncer diseminado y para quienes sólo es posible un manejo con finalidad paliativa.

A raíz del gran número de cánceres detectados en etapas tempranas o localizados, se realizó una ulterior subclasificación (Algoritmo de radioterapia). Algunos autores han tratado de incorporar, sin éxito hasta ahora, otros factores de riesgo intentando hacer más exacta la subdivisión de grupos. Entre ellos tenemos la cinética del APE y el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia.<sup>96</sup> La crítica que se hace a esta clasificación es que una vez que el paciente ha sido diagnosticado es muy difícil convencerlo de esperar 6, 12 o 24 meses para conocer cuál es el comportamiento del APE, con qué velocidad se duplica el valor, etc. El segundo factor también difícil de estimar puesto que sólo aplicaría para aquellos pacientes en quienes se hizo biopsia prostática siguiendo los lineamientos actuales, es que en el medio mexicano este grupo de pacientes constituye una minoría.

Una vez que el paciente ha sido estadificado, desde el punto de vista de RT se tienen las siguientes situaciones:<sup>96</sup>

- a) Cáncer en etapa temprana o localizado, de riesgo bajo.
- b) Cáncer en etapa temprana o localizado, de riesgo intermedio.\*
- c) Cáncer localizado, de riesgo alto o muy alto.\*\*
- d) Cáncer metastático desde el inicio.
- e) Cáncer metastático en falla posquirúrgica o posradioterapia y/o manejo sistémico.
- f) Falla bioquímica: posquirúrgica; posradioterapia (braquiterapia) o posquirúrgica junto con radioterapia.
- g) Persistencia posquirúrgica.

\* En el Hospital MD Anderson subdividen el riesgo intermedio en bajo y alto, de acuerdo al número de biopsias positivas (cilindros). Si las muestras positivas son  $\leq$  50%, será un riesgo intermedio bajo y si por el contrario son más de 50%, será un riesgo intermedio alto.<sup>97</sup>

\*\* Otros autores separan el grupo de riesgo alto en riesgo alto propiamente dicho y muy alto riesgo. En esta última categoría estarían los pacientes T3b, T4 y N1.<sup>38</sup>

## Subgrupo de bajo riesgo (Algoritmo de radioterapia)

Para este grupo existen diversas opciones; sin embargo, un aspecto muy importante que ayudará a dirimir la vieja polémica entre el grupo de urología y el grupo de RT, es que es preciso aceptar que en la actualidad con la accesibilidad de la braquiterapia de tasa alta de dosis, así como la cada vez mayor disponibilidad de aceleradores con la posibilidad de técnicas conformacionales y de RT de intensidad modulada (IMRT), los resultados son muy similares (si no mejores) a los que se reportan con cirugía, sobre todo en los subgrupos de riesgo intermedio y alto (casi siempre combinados con HT).<sup>96</sup>

El otro punto crucial que se consideró dentro del CGE, es que en aquellos grupos en riesgo para los que existen las opciones de cirugía y RT con resultados bastante similares, el paciente deberá ser ampliamente informado por los especialistas para hacerlo partícipe del proceso de toma de decisión. Se le deberán informar los pros y contras de cada procedimiento, así como las posibilidades de éxito y las probables alternativas en caso de falla al tratamiento. La información que el paciente pregunta con más frecuencia incluye lo siguiente:<sup>98</sup>

- a) ¿Qué es el cáncer de próstata?
- b) ¿Qué se puede hacer si el cáncer recurre?
- c) Si el tratamiento no es exitoso, ¿qué opciones tiene?
- d) ¿Cuándo y cómo sabrá si está curado?
- e) Si el cáncer de próstata se deja sin tratar, ¿qué tan rápido se diseminará?
- f) ¿Cuándo y cómo sabrá que el tratamiento está siendo exitoso?
- g) Si no se trata el cáncer de próstata, ¿morirá por esa causa?
- h) ¿Qué significa el APE?
- i) ¿Cuánto tendrá que esperar para iniciar el tratamiento?
- j) Si el cáncer de próstata no se trata, ¿afectará su funcionamiento vesical?
- k) Si no se trata el cáncer de próstata, ¿qué partes del cuerpo se afectarán?
- l) Si elige algún tipo de tratamiento, ¿puede tener alguna otra opción en el futuro?
- m) Si el tratamiento afecta la vejiga, ¿por cuánto tiempo persistirá dicha alteración?
- n) ¿Cómo trabaja o funciona el tratamiento?
- o) ¿Cuánto debe esperar para tomar la decisión?
- p) Si no se trata, ¿cuánto vivirá?
- q) ¿En qué consiste el seguimiento después del tratamiento?

- r) Si elige la radiación, ¿habrá grandes partes del cuerpo que reciban radiación?
- s) ¿Cuánto durará el tratamiento?
- t) ¿Dónde debe acudir para recibir el tratamiento?

En resumen, parte de la información que debe recibir el paciente deberá cubrir los siguientes cinco puntos:<sup>98</sup>

1. Resultados con una u otra modalidad terapéutica.
2. Morbilidad del o los procedimientos propuestos.
3. Costo del o los tratamientos que se proponen.
4. Preferencia del paciente; respetarla una vez tomada la decisión. No se cuestionará por parte del profesionalista.
5. Tiempo estimado del tratamiento y de la recuperación.

### I. Resultados con una u otra modalidad terapéutica

Por muchos años se ha difundido la idea de que la RT es inferior a la cirugía para estas neoplasias. En el caso de la RT, sólo se obtuvo un mejor control con porcentajes mayores que con la cirugía, hasta que fue posible escalar las dosis con las nuevas tecnologías de los aceleradores lineales y la disponibilidad de planeaciones conformacionales o de IMRT. Actualmente, el panorama ha cambiado y los resultados con estas nuevas modalidades de tratamiento son totalmente comparables a los alcanzados con la cirugía. La comparación es con series de casos, ya que no hay ningún estudio que compare una u otra modalidad de tratamiento en pacientes con las mismas características. Es poco probable que en el futuro se haga un estudio al respecto puesto que tras la información que se le da al paciente, éste participa en el proceso de selección de la terapéutica. De otra forma, habría un sesgo importante.

Una desventaja de las series quirúrgicas es la gran selección de sus pacientes: con mayor expectativa de vida, más jóvenes, con menos o ninguna comorbilidad, y con etapas más tempranas de la enfermedad o con APE por debajo de 10 ng/mL. Esto se comparaba contra pacientes de edad más avanzada, con comorbilidades, con expectativa de vida menor a cinco años y con valores más elevados de APE, a pesar de encontrarse aparentemente en las mismas etapas. Estos hechos permiten concluir que no es posible seguir sosteniendo que un procedimiento es mejor que otro.

Actualmente hay una tendencia por parte de la *American Urology Society*, a que cada día más pacientes en EUA son tratados con modalidades no quirúrgicas. De manera particular ha habido un incremento de la braquiterapia en estas etapas tan tempranas. La cirugía con su modalidad de preservación de la inervación no

ha logrado controlar este aumento de los tratamientos con alguna modalidad de RT, a pesar de que son pacientes vistos inicialmente en los servicios quirúrgicos.<sup>99,100</sup>

Por último, se debe señalar que aparentemente hay un mejor resultado en subgrupos de riesgo intermedio y alto con tratamiento con RT, ya sea exclusivamente con braquiterapia de tasa alta de dosis, o bien, una combinación de RT externa adicionada con braquiterapia de tasa alta de dosis.

### II. Morbilidad de los procedimientos propuestos

Si bien hay numerosos efectos secundarios o complicaciones de uno y otro tratamiento, hay algunos aspectos que cabe resaltar y mencionar como son los relacionados con las morbilidades como la disfunción eréctil (DE), la incontinencia, la proctitis y la cistitis, además de la mortalidad relacionada con los procedimientos. En esta revisión no se hará énfasis en aquellos síntomas o problemas de corta duración y reversibles, sino sólo en aquellos aspectos de larga duración o irreversibles o en el desenlace fatal y que por lo tanto, impactan directamente en calidad de vida o en la pérdida de la misma.

*Disfunción eréctil (DE)*. Este aspecto es algo importante en la vida del hombre y cobra especial relevancia debido a que estos casos cada día son diagnosticados en edades más tempranas (como resultado de la realización periódica y temprana del APE) cuando el varón es aún sexualmente activo así como por la disponibilidad de medicamentos (sildenafil) que alargan la vida sexual. Las cifras varían dependiendo de la serie revisada, entre 50 y 90% en series quirúrgicas contra sólo 40% con la RT (atribuible a daño de los *vasa nervorum*). Se ha intentado disminuir dicho porcentaje con cirugías preservadoras de la inervación (*nerve sparing*) aunque conllevan el riesgo de “*respetar el tumor*” (CGE). A pesar de ello, los porcentajes de DE son mayores en series quirúrgicas que en series de RT. El otro punto importante es que cuando se presenta la DE posquirúrgica, casi siempre es inmediata e irreversible y no responde a medicamentos. Esto requiere corrección con prótesis. La DE consecutiva a RT, cuando se presenta, lo hace después de seis meses, es progresiva y responde a medicamentos.<sup>96</sup>

*Incontinencia*. Con cifras variables y también dependiendo de la serie, varía de 5-15% y hasta 25%, sobre todo cuando se toman en cuenta todos los grados (desde sólo emisión de unas gotas hasta la salida constante de orina).<sup>59</sup> Este efecto indeseable llega a trastornar gravemente la vida social del paciente



puesto que muchas veces lo confina a la soledad de casa. También trastorna su vida personal y conyugal. Con la RT prácticamente no se presenta este problema y sólo ocasionalmente es visto en quienes han sido sometidos a resección transuretrotomográfica (RTUP), previa al tratamiento.<sup>96</sup>

**Mortalidad.** Con la RT prácticamente no hay mortalidad inherente al procedimiento. Con cirugía, ésta es de 0.5 a 1%.<sup>59</sup> Es un hecho aceptado que en las últimas décadas se ha reducido la misma merced a mejores técnicas de anestesia, mejores unidades de apoyo para el posoperatorio en pacientes con alto riesgo, etc.<sup>96</sup>

**Cistitis y proctitis.** Éstas sólo se presentan en el grupo que recibe RT. También en estos casos y merced a la planeación de tratamientos mediante imágenes de tomografía y de resonancia, el porcentaje de complicaciones graves se mantiene por debajo de 5% (tanto para recto como para vejiga) y de manera tardía (seis meses después de la RT). En estos casos las complicaciones son generalmente de larga duración y requieren de tratamiento farmacológico o quirúrgico para su corrección.<sup>96</sup>

Existen muchas otras complicaciones como son dehiscencias, hematomas, reintervenciones, infecciones, etc., que sólo se presentan en el grupo de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, las mismas generalmente son reversibles y de corta duración, por lo que a largo plazo no impactan desfavorablemente la calidad de vida del paciente.

### III. Costo de los tratamientos

Los últimos reportes (no existen datos en México), y que toman en cuenta todos los costos directos e indirectos de uno u otro procedimiento, están a favor de la RT. Hay que tomar en cuenta que una prostatectomía radical implica varios días de estancia hospitalaria, salas de quirófano y de recuperación, múltiples medicamentos, la participación de varios especialistas, los días requeridos para la recuperación y los recursos necesarios para tratar las eventuales complicaciones, lo que no ocurre con la RT, donde incluso el paciente continúa laborando, favoreciendo además el aspecto anímico.

### IV. Preferencia por parte del paciente

Tampoco existen en México estadísticas sobre el porcentaje de pacientes que, informados por ambos especialistas y tomando en cuenta solamente aquellas etapas en que quizá ambas terapias son igualmente efectivas (subgrupo de riesgo bajo y tal vez intermedio),

elige una u otra opción. Lo que sucede en otros países (Europa y EUA), actualmente es una ola a favor de los tratamientos con RT. Revisando la bibliografía relacionada con CaP, es muy superior el número de artículos y el total de pacientes reportados que han sido tratados con RT en comparación con aquellos que han sido tratados con cirugía.

### V. Tiempo estimado del tratamiento y de la recuperación

Este punto sólo aplicaría a los pacientes sometidos a cirugía. En promedio, se calculan de tres a cuatro semanas para que el paciente se reincorpore a su anterior actividad. En el caso de la RT externa, casi nunca requiere el paciente suspender sus actividades y puede continuar con las mismas sin menoscabo físico o mental. Cuando se aplica braquiterapia de tasa alta de dosis, se requieren varios días debido a que al paciente se le colocan catéteres en la próstata. La recuperación, sin embargo, tiene lugar en menor tiempo que el requerido para pacientes que se sometieron a cirugía. Cuando se aplican semillas de yodo 125, se requieren menos de dos semanas para la recuperación total, con tiempos de hospitalización de dos a tres días solamente.<sup>96</sup>

### VI. Opciones terapéuticas en el subgrupo de bajo riesgo

**Vigilancia activa.** La principal objeción o crítica para esta alternativa, es que es muy difícil convencer al paciente de que acepte ser vigilado y no reciba ningún tratamiento. La base o sustento para ello radica en que hoy es conocido que muchos CaP son de muy lenta evolución y que el porcentaje de muertes por causas diferentes del cáncer es muy alto. En un análisis de subgrupos, se encontró que quien más se benefició con la cirugía, fue el grupo de menores de 65 años de edad. En este estudio reportado por Bill-Axelsson y cols.<sup>101</sup> hubo un total de 695 pacientes asignados a uno u otro tratamiento. No existen estudios comparando la vigilancia contra la RT. En este mismo estudio la reducción de las muertes por cáncer y el menor porcentaje de metástasis fue de 6 y 7%. A cambio de estas modestas ganancias se tiene el potencial de complicaciones inherentes al tratamiento aplicado.

Entre las desventajas de la vigilancia activa se encuentran:

- a) Pérdida de la oportunidad de curación.
- b) Riesgo de progresión y/o metástasis.

- c) El tratamiento subsecuente requerido puede ser más agresivo, con mayor posibilidad de efectos colaterales.
- d) Ansiedad causada en el paciente.
- e) Incertidumbre sobre la historia natural de la enfermedad.

### Ventajas

Se evita la morbilidad de los tratamientos. Por lo tanto, se recomienda sólo en aquellos pacientes en quienes la expectativa de vida se considera igual o menor de cinco años, con etapas muy tempranas, como por ejemplo T1a. En caso que se opte por esta alternativa, la misma requiere:

1. TR más APE cada tres a seis meses.
2. Biopsia cada 12 a 24 meses.

En caso de que el APE se incremente al doble en un periodo menor a seis meses o que cambie la etapa de Gleason (mayor), puede considerarse el inicio de algún tratamiento como puede ser bloqueo androgénico intermitente. Otra opción sería un curso de RT con campos localizados. El tratamiento estaría basado en el grupo de riesgo al que en ese momento pertenezca el paciente.<sup>102</sup>

**Braquiterapia.** Es quizá la opción que menos disponible está en el medio mexicano. De hecho, a nuestro conocimiento, sólo existe un centro en México donde se hace braquiterapia con semillas de yodo 125. Sin embargo, el conocimiento radiobiológico ya mencionado y la mayor cantidad de equipos de tasa alta de dosis (Microselectrón, Varisource, etc.), harán posible que en el futuro cercano se empiece a explotar esta técnica de tratamiento. Si bien en el subgrupo de bajo riesgo no parece haber mayor ventaja de una modalidad terapéutica sobre otra, lo cierto es que de hacerse con tasa alta de dosis, los resultados parecen ser mejores para pacientes con subgrupos de riesgo intermedio o alto.<sup>103,104</sup> Aparentemente esto tiene que ver con el conocimiento de que las células del CaP exhiben respuestas muy parecidas a las de los tejidos de respuesta tardía. Esto es, mayor daño con dosis altas por fracción.

**Radioterapia externa.** No hay consenso entre los autores sobre si en este subgrupo en especial hay alguna ventaja del escalamiento de la dosis que redunde en tasas más altas de pacientes libres de falla local clínica, a distancia o de falla bioquímica. Desde el punto de vista práctico, se debe utilizar un acelerador lineal y la dosis debe ser de al menos 72 Gy. Si hay disponibilidad

de planeación conformacional (deseable), o IMRT, es mejor en función de preservar de manera más óptima los órganos y tejidos sanos. Con radioterapia conformacional (RTC) es relativamente seguro alcanzar hasta unos 74 a 76 Gy, mientras que con RTIM se puede llegar a dosis de hasta 78 a 81.8 Gy. Sin embargo, se sugiere que para ese subgrupo las dosis de 72 a máximo 76 Gy son adecuadas.<sup>95,105</sup> Como precaución para esta modalidad terapéutica, debe tenerse en cuenta que si no se cuenta con aceleradores lineales y tampoco se tiene la posibilidad de enviar al paciente a centros especializados, debe optarse por la cirugía radical.

**Cirugía.** Lo inherente a esta modalidad se comentó en la sección correspondiente.

**Hormonoterapia.** Algunos autores recomiendan que en vez de la vigilancia activa que podría causar gran ansiedad en paciente y familiares, y para aquellos pacientes que tienen una expectativa de vida menor a cinco años, se recomienda el tratamiento con HT, de preferencia utilizando sólo un agonista de LHRH que ocasiona menos efectos secundarios. Si esta modalidad se realiza en este grupo de pacientes puede optarse por un bloqueo androgénico intermitente (tres a cuatro meses de agonista, suspender y luego reiniciar una vez que el APE vuelva a incrementarse). Aparentemente los resultados son iguales que manteniendo el bloqueo androgénico continuo pero con menores efectos colaterales.

La recomendación de este CGE sería que para pacientes con expectativa de vida mayor a cinco años, y si se cuenta con el equipo adecuado (en la mayoría de los centros), es preferible un tratamiento con radioterapia externa. Una alternativa a esto sería la braquiterapia con tasa baja o alta de dosis y como tercera opción la cirugía. La HT y la vigilancia activa quedarían para pacientes con expectativa de vida menor a cinco años, particularmente para aquellos que muestran gran ansiedad ante la posibilidad de no recibir ninguna intervención terapéutica.

### Grupo de riesgo intermedio

Para estos pacientes al igual que para el grupo con bajo riesgo, hay diversas alternativas de tratamiento:

1. Vigilancia activa
2. Radioterapia externa
3. Braquiterapia
4. Hormonoterapia
5. Cirugía

En cuanto a la primera opción, sólo podría aplicarse para pacientes con expectativa de vida menor a cinco

años. Los tratamientos son bien tolerados y con poca morbilidad y por lo tanto, es recomendable tratar y dejar la vigilancia sólo para aquellos en quienes se estima una expectativa de vida corta.<sup>101,102</sup>

En cuanto a la RT externa, se tienen resultados a 5 y 10 años con supervivencia por causa específica de 85 a 90% y supervivencia libre de falla bioquímica (SLFB) de 50 a 85%. La RT debe ser aplicada mediante aceleradores lineales y la dosis debe ser de al menos 76 Gy al primario y vesículas seminales. En los pacientes de este subgrupo y con pocos factores de riesgo, puede restringirse la radiación al primario y a vesículas seminales y, en presencia de factores de riesgo desfavorables (riesgo de positividad de ganglios de 15% o positividad de más de 50% de los cilindros), puede valorarse si el paciente recibe también radiación a las cadenas ganglionares pélvicas.

En ambos casos, la tendencia es combinar un curso corto de HT de cuatro a seis meses, iniciando dos meses antes de la RT y continuando durante la misma. Algunos siguen la administración por dos meses más. Aquí el consenso es que la dosis es importante para tener un mejor control locorregional y una mayor supervivencia.<sup>106-110</sup> A este respecto, es muy importante contar con equipos adecuados y planeación conformacional, o si se tiene, RTIM. De no contar con ello, es preferible buscar otras alternativas de tratamiento.

La tercera opción es la braquiterapia y sigue los mismos principios ya señalados en el subgrupo de riesgo bajo. Si está disponible, es mejor la braquiterapia de tasa alta de dosis y puede hacerse como monoterapia en el subgrupo intermedio con riesgo bajo, mientras que en el subgrupo con riesgo intermedio alto puede hacerse una combinación de radioterapia externa en una primera fase para incluir los ganglios pélvicos y el incremento sería con braquiterapia.<sup>111-113</sup> La recomendación de este CGE es la RT, la cual es aplicable a todos los pacientes.

Nota importante: los resultados entre cirugía, RTC o IMRT (que siempre va con IGRT) son muy similares y mejores con braquiterapia de tasa alta de dosis. Sin embargo, es importante señalar que la morbilidad es mayor con cirugía y con braquiterapia, aunque la relación con DE, se ha disminuido notablemente con la ayuda del uso de ultrasonido durante la aplicación de la braquiterapia, que permite identificar los nervios y respetarlos siempre que sea posible o al menos un haz neurovascular.<sup>114,115</sup>

En cuanto a la HT como único manejo, este CGE acepta que puede emplearse en pacientes con corta expectativa de vida y con gran ansiedad por quedarse sólo en vigilancia. Con relación al tratamiento quirúrgico, éste es revisado en la sección correspondiente.

## Riesgo alto

Conforme se va incrementando el riesgo, también van disminuyendo las opciones que el paciente puede tener. En efecto, para este grupo de pacientes con neoplasias localmente avanzadas aunque con algún potencial de curación, la única recomendación es RT en sus diferentes modalidades. A continuación se analizarán las posibles alternativas terapéuticas.

*Vigilancia activa.* No se justifica puesto que sería excepcional que este grupo de pacientes con neoplasias avanzadas localmente, no tuviera síntomas. De hecho, generalmente son diagnosticados por la sintomatología que presentan de obstrucción urinaria baja, más que a través de programas de detección temprana.

*Braquiterapia.* No se justifica como única modalidad de tratamiento dado lo avanzado de la enfermedad y que de acuerdo con la fórmula de Roach (descrita por este autor para calcular el riesgo de invasión ganglionar) =  $2/3$  de APE + (Gleason - 6 X 10), la posibilidad de compromiso ganglionar al igual que la posibilidad de infiltración a vesículas seminales, es muy alta. Puede utilizarse la braquiterapia de tasa alta de dosis como complemento después de manejo hormonal y de RT que haya incluido a las cadenas ganglionares que se encuentran con gran riesgo de estar infiltradas.

*Cirugía.* Ocasionalmente puede ser sometido a tratamiento algún paciente en quien se desee conocer el estatus ganglionar. Este grupo de pacientes estaría conformado por aquellos con enfermedad de bajo volumen y sin fijación. Dado que los tratamientos que son recomendados para subgrupos muy seleccionados no se indican en otras neoplasias, tampoco en esta área deben considerarse (“un tratamiento que es sólo útil para algunos, no puede recomendarse como materia de consenso”).

*Hormonoterapia.* Como único tratamiento se recomienda sólo para el paciente con una corta expectativa de vida o en aquellos que por sus condiciones de comorbilidad, se exponen a un mayor riesgo con el tratamiento de RT. Por otro lado, es justamente en este grupo de pacientes donde empezó a utilizarse la HT neoadyuvante, en combinación y adyuvante.<sup>22</sup> La recomendación es iniciar el tratamiento de HT al menos dos a tres meses antes de la RT y después seguir con ambos tratamientos y continuar la HT hasta completar dos a tres años.<sup>116</sup>

*Radioterapia externa.* Es la modalidad recomendada para este subgrupo de pacientes. Es deseable incluir en

una primera fase a las cadenas ganglionares de riesgo a dosis de 45 a 50.4 Gy y posteriormente seguir hasta 76 a 78 Gy al primario, vesículas seminales y área periprostática.<sup>95,105,112,116</sup>

Tomando en cuenta las dosis recomendadas así como los órganos potencialmente incluidos en los campos de radiación, se sugiere emplear RTC o bien, IMRT con IGRT, lo cual aumenta la efectividad del tratamiento y disminuye el riesgo de complicaciones.<sup>117-119</sup> En algunos centros donde se tiene el recurso, puede darse la segunda parte del tratamiento con braquiterapia y de preferencia de tasa alta de dosis para aprovechar las ventajas radiobiológicas y con ello alcanzar mejores tasas de SLFB y de metástasis.

### Cáncer metastático de inicio

Se consideran dos grupos para estos pacientes: aquellos que requieren una intervención inmediata con RT y aquellos en quienes la misma puede diferirse y dejarse para cuando haya refractariedad al manejo sistémico. Dado que no hay duda de que la HT es el tratamiento más efectivo para aquellos pacientes con ganglios metastáticos extrapelvicos, para metástasis óseas, hepáticas o pulmonares, a continuación se detalla cuándo se considera justificado un tratamiento con RT de inicio:<sup>120-125</sup>

- a) Compresión medular (siempre y cuando no se contemple un tratamiento con orquiectomía simple subcapsular bilateral). Cuando se hace este tratamiento, la respuesta es dramática por lo completo y rápido de la misma.<sup>120</sup> Cuando no se hace esta modalidad de terapia, hay que iniciar una a dos semanas con un antiandrógeno y después un agonista de LHRH. Con esta secuencia, el efecto de la HT tarda en presentarse y esa puede ser la diferencia entre vivir con sección medular o bien tener una recuperación neurológica.
- b) Metástasis óseas con riesgo de fractura. En el CaP las lesiones óseas son de apariencia radiológica blástica. Sin embargo, en cánceres poco diferenciados no hormonodependientes, las lesiones son de apariencia lítica y puede presentarse:
  - Adelgazamiento de más de 50% de la cortical
  - Lesiones mayores de 3 cm en huesos de sostén
  - Aplastamiento de 50% o más de los cuerpos vertebrales
  - Dolor intenso con índice narcótico o del dolor > 4. En estos casos se justifica dar de inicio manejo con RT, máxime que estos pacientes no tienen una respuesta a los tratamientos hormonales o ésta es muy pobre.<sup>121-123</sup>

- a) Compresión vascular o linfática por conglomerados ganglionares. Hay algunos tipos de cáncer que en lugar de diseminarse al esqueleto por la vía hematológica, lo hacen predominantemente por la vía linfática. En ocasiones es posible observar grandes ganglios únicos o formando conglomerados que ocasionan compresión de vasos linfáticos o sanguíneos provocando incluso fenómenos de trombosis venosa. Conforme a lo mencionado en el punto a precedente, es recomendable un tratamiento con orquiectomía, ya que es la forma más rápida de aliviar el problema. Si se considera que el paciente corresponde a lo señalado en el punto b, puede intentarse de inicio paliación dada la poca probabilidad de respuesta al manejo hormonal o de quimioterapia en este grupo de pacientes.
- b) Compresión radicular. Se siguen los mismos principios que lo señalado en los puntos a, b y c. Debe recordarse que en casos de compresión del plexo sacro, se recomienda una mayor dosis si se desea revertir la disfunción neurológica.
- c) Hematuria con requerimientos de transfusión elevados. Las recomendaciones son similares.
- d) Obstrucción uretral o rectal. Se recomienda la HT o la RTUP si no es susceptible de otra modalidad de tratamiento.

Hay diferentes esquemas de radioterapia con fines paliativos. En el caso de las metástasis óseas, los mismos pueden ir desde 8 a 10 Gy en una sola sesión, 16 Gy en dos sesiones, 20 a 25 Gy en cinco sesiones o 30 Gy en 10 sesiones. Aparentemente, los resultados son iguales en cuanto al alivio del dolor; sin embargo, la diferencia podría ser que hay un menor porcentaje de retratamientos en pacientes, quienes fueron tratados con 30 Gy en 10 sesiones contra 8 a 10 Gy en una sola sesión.<sup>125</sup> Lo importante es que aun cuando sean tratamientos con fines paliativos, se haga un esfuerzo por evitar la radiación de órganos sanos aumentando con ello el riesgo de morbilidad. Una recomendación de este CGE es no consumir mucho tiempo de la supervivencia restante en citas a los departamentos de radioterapia.<sup>126-130</sup>

Para aquellos pacientes que requieren tratamiento por hematuria o por compresión linfática o de vasos sanguíneos, se recomienda usar dosis más altas, ya que las dosis de 8 a 10 Gy en una sesión son bastante inefectivas. En esos casos, el volumen tumoral es mayor y se requiere de mayores dosis si se desea tener una buena oportunidad de paliación. Puede ser necesaria una dosis de al menos 30 Gy en 10 sesiones o de 40 a 50 Gy en 20 a 25 sesiones. El principio es el señalado anteriormente, hacer el máximo esfuerzo para evitar

morbilidad que complique el tiempo de supervivencia restante para el paciente.

Para casos de compresión medular o radicular (especialmente en el área sacra), es necesario también administrar dosis mayores de radiación de al menos 30 Gy en 10 sesiones.<sup>130</sup> Debe señalarse que hay algunos reportes según los cuales puede ser suficiente con 16 Gy en dos sesiones siendo necesario evaluar el estado general y la expectativa de vida y elegir el esquema del que mejor se conoce su efectividad. En los pacientes con muchas comorbilidades o corta expectativa de vida, un esquema de una a dos sesiones puede ser suficiente para dar adecuada paliación sin destinar días para acudir a un servicio de radioterapia.<sup>131</sup>

### Cáncer metastásico posterior a falla de radioterapia, a cirugía, o bien a manejo sistémico

Los postulados son los mismos que los enunciados para el cáncer metastático de inicio, aun cuando se debe excluir a aquellos pacientes con falla en el primario. Las siguientes recomendaciones son sólo para pacientes con falla sistémica y que previo a ella tuvieron un tratamiento para el primario ya sea con cirugía, con radioterapia ± HT, o con manejo sistémico, pero en quienes ahora se ha perdido el control hormonal. Para ellos, el CGE recomienda tener en cuenta las siguientes observaciones:

1. Conocer el o los sitios de falla: ósea, ganglionar, visceral, etc.
2. Establecer que no hay otra alternativa de manejo sistémico como suspensión de HT, quimioterapia, etc.

3. Correlación de los síntomas y que los mismos sean atribuidos a las lesiones.
4. Estado general del paciente.

Si se determina que el paciente puede beneficiarse con un tratamiento de RT, los lineamientos son los señalados para manejo con RT de inicio. La diferencia sería que en esta situación ya no hay que esperar a conocer qué tipo de manejo sistémico se requerirá y si hay respuesta al mismo. Por lo tanto, se debe tomar la decisión en forma rápida. En los casos en los que la indicación es dolor, es bueno seguir la escala de valoración análoga del dolor (Fig. 3) ya que constituye una buena guía para elegir el momento adecuado para la RT. En caso de puntuación por arriba de 6, se puede considerar para tratamiento. También se puede recurrir a escalas de índice de dolor o índice narcótico, que a pesar de ser menos conocidas, son más objetivas para seleccionar el momento oportuno de la intervención terapéutica. En cuanto a los esquemas de tratamiento, son los mismos que ya se han señalado, por lo que no se hará mayor mención de los mismos.

En casos de falla en el sitio del primario posterior a RT y con presencia simultánea de metástasis, no se recomienda una mayor dosis de radiación porque generalmente las dosis recibidas previamente están en el límite de la tolerancia de los órganos adyacentes y el riesgo de morbilidad grave es muy elevado. El tratamiento con fines paliativos sobre el primario (hematuria, obstrucción, dolor, etc.), es recomendable sólo en casos de recurrencia posterior a manejo sistémico o bien, posterior a manejo quirúrgico cuando se presenta acompañando a la falla sistémica.

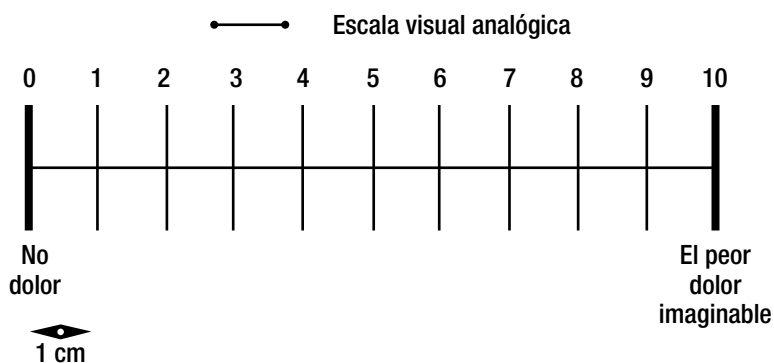


Figura 3 Escala visual análoga del dolor

**Tabla 15** Clasificación por grupos de riesgo de cáncer temprano y localmente avanzado pero no diseminado

		Etapa	Hasta T2a
Grupo con bajo riesgo:		Gleason	≤ 6
		APE	≤ 10 ng/mL
		Etapa	T2b a T2c
Grupo con riesgo intermedio:*	y/o	Gleason	7
	y/o	APE	10.1 a 20 ng/mL
		Etapa	T3A a T4
Grupo con riesgo alto:**	y/o	Gleason	8 a 10
	y/o	APE	> 20 ng/mL

\* = Grupo D'Amico & MD Anderson.<sup>97</sup> Estos grupos además subclasifican en RI bajo o alto de acuerdo a que el número de cilindros positivos sea mayor o menor de 50%. Hay otras clasificaciones como la de Monte Sinaí, la del MSKCC y la de la U. de Michigan. Cambian poco y conviene quedarse con una de ellas.

\*\* Algunos subdividen a este grupo en aquellos con "muy alto riesgo", para quienes tienen etapas clínicas T3b o T4.<sup>58</sup>

## Persistencia posquirúrgica

Es un tema controversial y se origina en la larga historia natural del CaP. Hoy en día con mayor información, es recomendable iniciar tempranamente un tratamiento con RT para los pacientes cuyos resultados de patología o bien los datos bioquímicos posteriores a la cirugía, son sugestivos de la presencia de enfermedad residual. En los casos en que así se hace, la supervivencia libre de enfermedad es mayor que en aquellos en los que la intervención terapéutica es tardía.<sup>132-134</sup> Una vez que el paciente se ha recuperado de la cirugía y con la información clínica, quirúrgica, de patología y un APE realizado al mes de la cirugía, se estará en posibilidad de tomar una decisión de tratamiento. De esta manera, se tendrán diversas situaciones:

1. Cáncer residual microscópico. Sólo por informe de patología, por lo que la invasión al ápex debe considerarse.
2. T3 ya sea por invasión extraprostática o bien por invasión a vesículas seminales.
3. Cáncer residual macroscópico local.
4. Resultado de APE > 0.04 ng/mL al mes de la cirugía. De acuerdo a la vida media del APE, debe ser prácticamente indetectable en este tiempo, salvo la rara situación de un APE muy elevado previo a la cirugía (se entendería que fue un mal candidato a la misma), que al mes, todavía por vida media, estaría por arriba de lo señalado.
5. Gleason de 8 a 10 en la pieza quirúrgica. En 25 a 30% de los casos hay un mayor puntaje de Gleason con

toda la pieza quirúrgica contra lo reportado con la biopsia. Si se hizo una disección ganglionar completa y no se informan ganglios positivos ni factores de riesgo para falla local, puede optarse por vigilancia.<sup>133</sup> Sólo en casos de falta de muestreo ganglionar, puede recurrirse a la fórmula de Roach y si hay un riesgo de al menos 15% de positividad en los ganglios, debe considerarse manejo adyuvante con radioterapia.<sup>134</sup>

6. Presencia de ganglios positivos. Es muy importante conocer el nivel de los ganglios positivos, ya que el pronóstico es muy diferente si sólo hay ganglios en la fosa obturatriz o ganglios ilíacos comunes. Se justifica la RT cuando la afectación ganglionar es limitada.<sup>133</sup>

En los pacientes que se mencionan en los incisos 2 (especialmente con invasión a vesículas seminales o T3b), 5 y 6, puede considerarse asociar HT ya que el riesgo de falla a distancia es también muy elevado. Debe enfatizarse que aún no hay resultados contundentes para recomendar la duración del tratamiento hormonal. Actualmente se están llevando a cabo dos estudios, RTOG 96-01 Y MRC RADICALS, que seguramente brindarán respuestas a este respecto. Algunos autores recomiendan esperar hasta la falla. Lo que parece evidente es un intervalo libre de enfermedad mayor en quienes se inició el manejo hormonal en forma temprana.

En los casos en los que se administra RT a las zonas ganglionares pélvicas, la dosis es de 45 a 50.4 Gy en

**Tabla 16** Ventajas y desventajas de las diferentes opciones terapéuticas en cáncer de próstata

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
RT	Curativa	Tratamiento diario por seis a ocho semanas
	Sin cirugía ni anestesia	Combinada con HT, tiene más efectos colaterales
Externa	Sin internamiento	Efectos tempranos: cistitis, proctitis, fatiga
	Posibilidad de continuar las actividades normales durante el tratamiento	Efectos tardíos: proctitis (G2 12% y G3 1%)
	APE para monitorizar la recurrencia	Cistitis G2 10%; DE en 40 a 50%
	Más difícil de interpretar que posquirúrgico	Infertilidad
Braquiterapia	Curativa	Requiere anestesia
	Uno a dos días de internamiento	Efectos tempranos: retención urinaria en 10%
	Rápida recuperación	Dolor local; urgencia y cistitis; DE 25 a 50%; proctitis de 2 a 5%
	Sin terapia hormonal. El APE puede requerir hasta dos años para bajar a niveles de curación	Efectos tardíos: cistitis G2 30%; estenosis uretral 10%; DE < 25%; incontinencia 1%; proctitis 24%
Cirugía	Puede permanecer fértil	Tres a siete días de internamiento
	Curativa	Seis semanas de recuperación
	También trata problemas benignos	Pueden quedar células que han roto la cápsula
	Valoración patológica de toda la próstata; el APE cae rápidamente después de cirugía y puede permitir la monitorización en forma rápida	Efectos tempranos: incontinencia; mortalidad de 0.5%
Vigilancia	Evitar tratamiento innecesario	Efectos tardíos: incontinencia 2 a 10%; DE 60%; estenosis uretral 1 a 9%; infertilidad
	Sin efectos colaterales	Ansiedad; puede luego requerir tratamiento, indicada sólo en CaP de bajo riesgo

25 a 28 sesiones. Después, el lecho prostático debe recibir una dosis adicional para llegar al menos a 66 Gy. Cuando sólo se aplica RT al lecho prostático, la dosis es de 66 a 70 Gy en 33 a 35 sesiones. Se sugiere que se empleen técnicas conformacionales o de IMRT puesto que ello contribuye a disminuir la morbilidad rectovesical. Con estas técnicas, el riesgo de morbilidad grados 3 a 4, es muy bajo (1-2%).

En la actualidad, a diferencia de lo que ocurría hace 20 o 30 años, se cuenta con estudios que avalan dar tratamiento en forma inmediata a los pacientes que muestran persistencia de la elevación del APE o en quienes éste rápidamente se eleva después de aparente negativización, además de los pacientes con cáncer residual microscópico o etapa patológica T3. El sustento para esta aseveración son tres estudios:

el 22911 de la EORTC, el 8794 de la SWOG y el 9602 del grupo alemán. En todos ellos se demostró que para estos casos, la RT a lecho prostático logra un beneficio claro en la SLFB o supervivencia libre de falla clínica (1a). En lo que tiene que ver con la supervivencia global y libre de metástasis, sólo se hizo evidente en uno de los estudios. Debe señalarse que en estos estudios no se incluyeron pacientes cuyo reporte mencionó la presencia de ganglios positivos. En esos pacientes, al parecer habría un beneficio asociado a la HT.

### **Radioterapia de rescate posterior a falla quirúrgica**

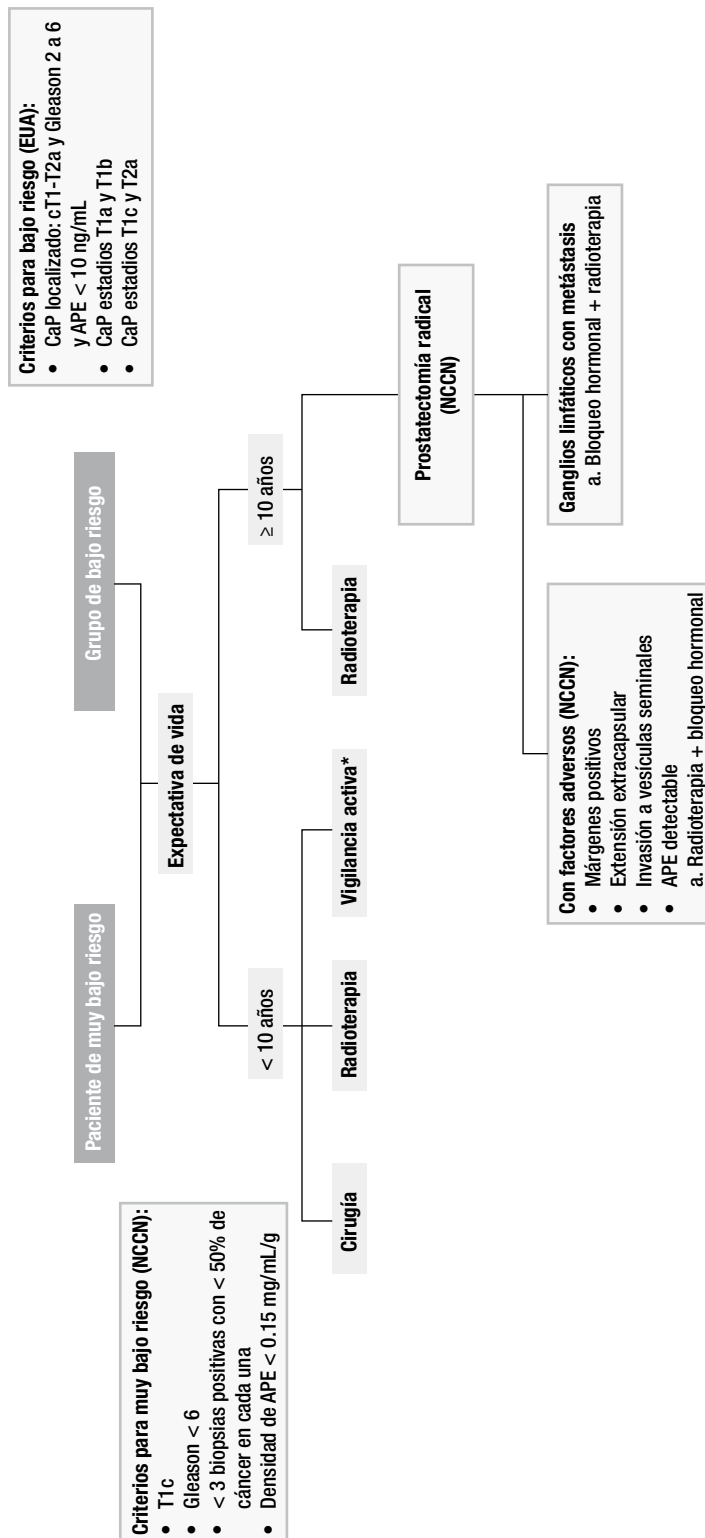
Existe un grupo de pacientes en quienes se negativiza el APE, pero se empieza a elevar en tres meses o más después de la cirugía. En este grupo se encuentran aquellos que presentan ciertos factores de riesgo como son la presencia de Gleason de 8 a 10, valor de APE mayor a 20 ng/mL previo a la cirugía, invasión a vesículas seminales, márgenes quirúrgicos

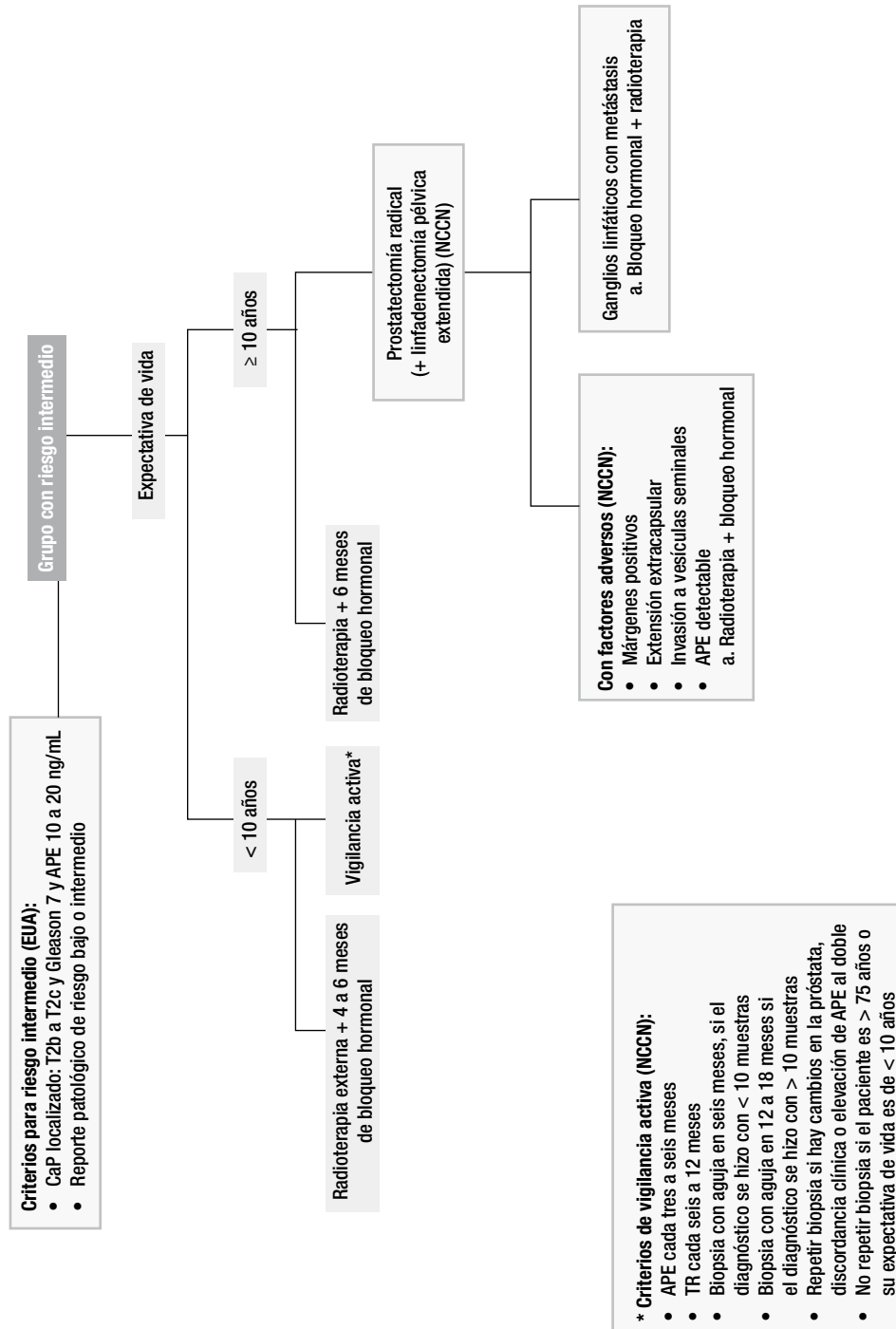
positivos y tiempo de duplicación del APE menor o igual a 10 meses. No ha sido posible separar mediante factores de riesgo a los que recaerán localmente o fallarán a distancia, lo cual ayudaría a elegir la terapia e iniciarla de manera más temprana. Éste es todavía un tópico donde la experiencia clínica dictará la conducta a seguir hasta contar con resultados de estudios prospectivos.

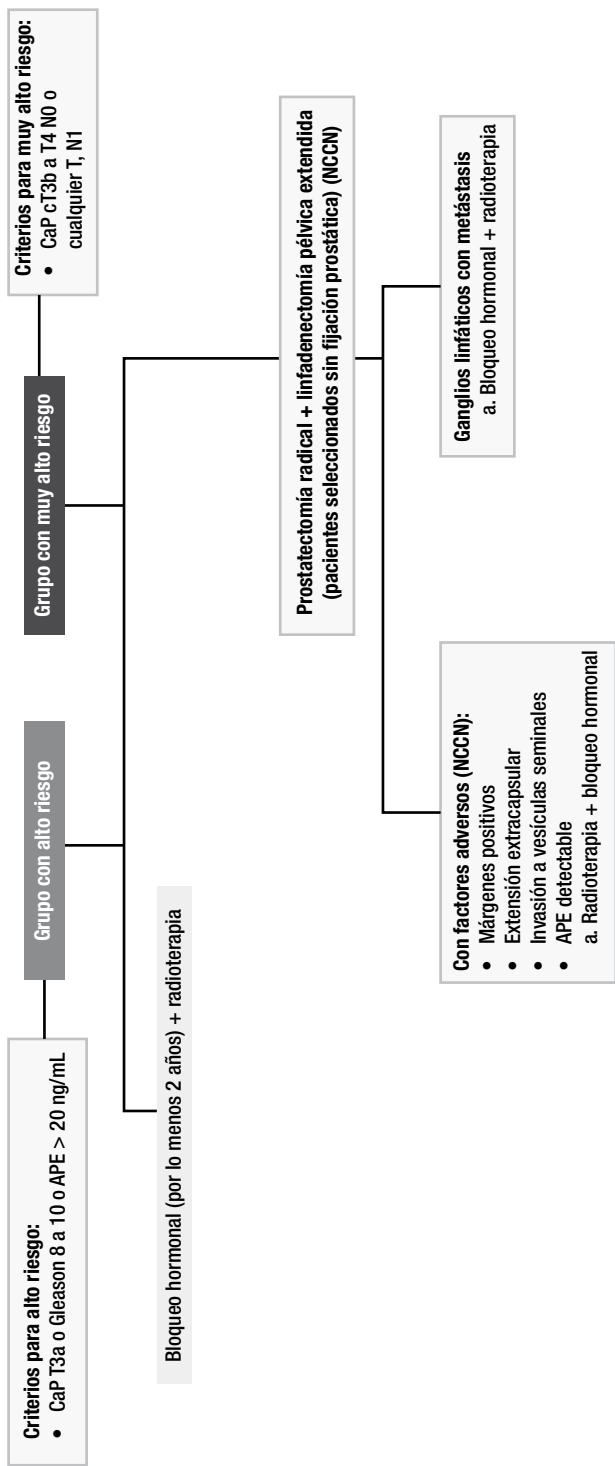
Como recomendación (CGE), se sugiere que en los casos con falla bioquímica después de uno a dos años, con tiempo de duplicación de APE de más de 10 meses, la posibilidad de que la falla sea exclusivamente local es al menos de 50% y un tratamiento a este sitio sería lo indicado. En quienes fallan tempranamente (antes de un año) y no tenían factores de riesgo para falla local, debe considerarse la posibilidad de falla sistémica. En consecuencia, el tratamiento deberá ser hormonal. Por último, este grupo de pacientes deberá reevaluarse mediante los estudios correspondientes buscando el sitio de falla (tablas 15 y 16).

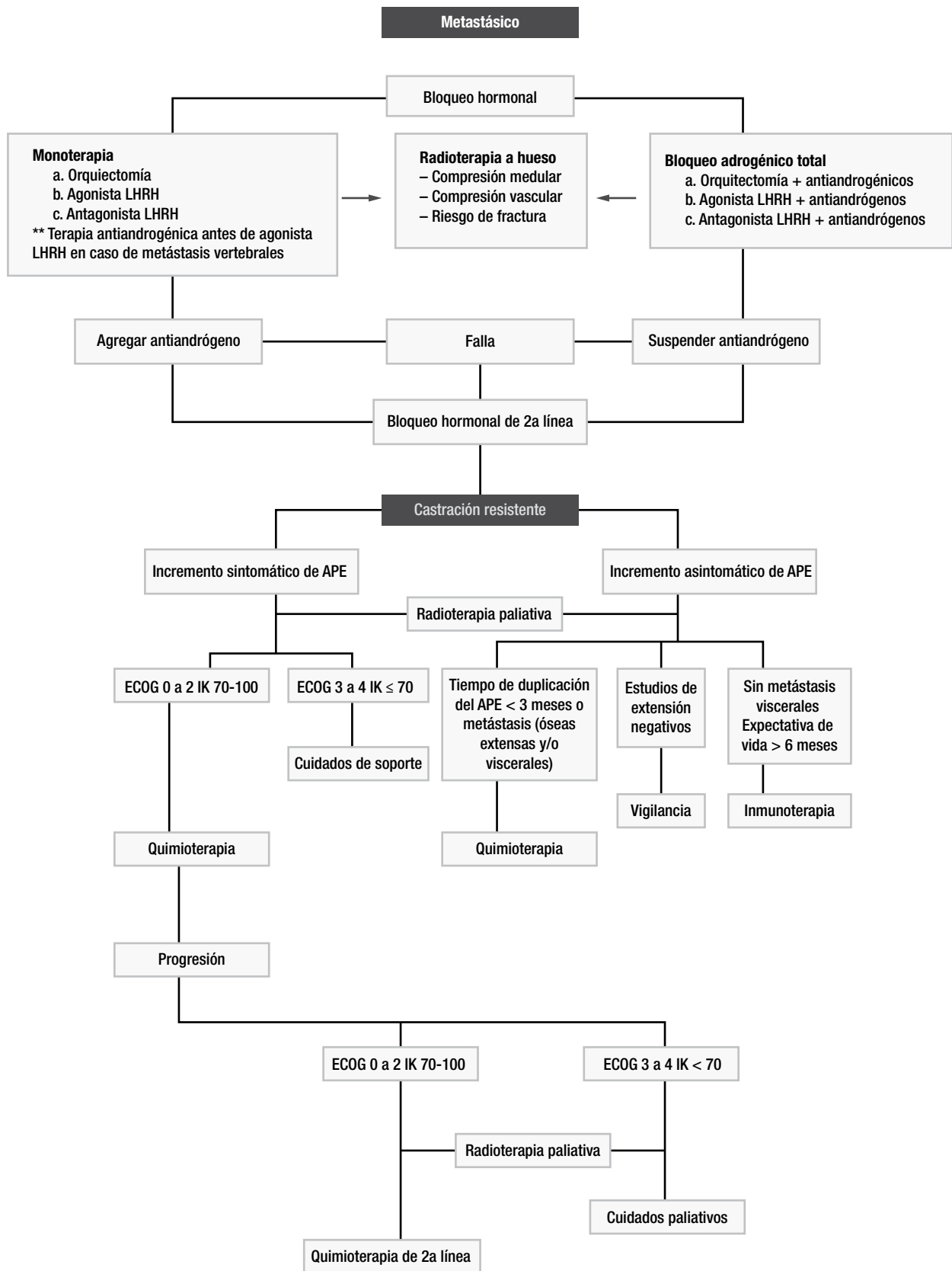


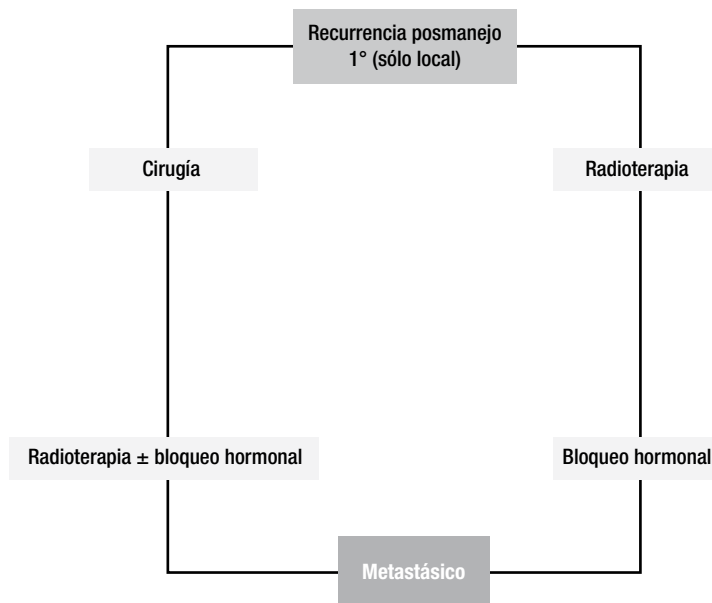
Algoritmos de decisión terapéutica











## Conclusiones

El CaP es el tumor más frecuente en hombres por arriba de los 50 años y en México se ha convertido en una de las principales causas de muerte por tumores malignos. El diagnóstico se basa en los hallazgos de la exploración digital rectal, encontrando induraciones localizadas en fases iniciales o endurecimiento generalizado cuando el tumor abarca la mayoría de la glándula. La movilidad de la próstata debe explorarse en este mismo tiempo. Las alteraciones en la medición del APE cuando éste se encuentra anormal, en sus diferentes interpretaciones (edad, densidad, velocidad en tiempo, fracción libre, etc.) hacen necesaria la uniformidad de criterios para su detección inicial y periodos de seguimiento de acuerdo a la etapa de la enfermedad en que se encuentra el paciente. Es importante mencionar que existen tumores que no elevan el APE en proporción con los hallazgos clínicos. En etapas tempranas rara vez existen síntomas; sin embargo, cuando existen son originados por el crecimiento prostático y se relacionan con la obstrucción e irritación vesicales. En presencia de anomalías en la exploración digital rectal o en el APE, está indicada la biopsia guiada con ultrasonido transrectal con lo que se confirma el diagnóstico. Como estudio de extensión se utiliza la TAC en aquellos pacientes con alto riesgo de afección ganglionar y para

planeación del tratamiento con radioterapia. El gammagrama óseo es uno de los métodos más accesibles y sensibles para el diagnóstico de metástasis óseas y está indicado en aquellos pacientes con tumores de alto riesgo o con APE superior a 20 ng/mL.

El tratamiento depende de la etapa clínica y el grupo de riesgo de cada paciente y puede resumirse en cuatro puntos fundamentales: vigilancia, tratamiento quirúrgico, radioterapia y tratamiento médico.

Los sistemas de estadificación más utilizados son el propuesto por D'Amico para los diversos grupos de grupos riesgo y el TNM.

En el grupo de pacientes con tumores localizados y de bajo riesgo, la prostatectomía radical o la radioterapia son los procedimientos de elección.

Cuando el riesgo es intermedio, alto o muy alto y la esperanza de vida es superior a 10 años, la prostatectomía radical con linfadenectomía extendida está indicada.

La radioterapia en combinación con bloqueo androgénico se prefiere para aquellos pacientes con tumores localmente avanzados (invasión a vesículas seminales o extensión extracapsular).

Los pacientes con enfermedad metastásica (ganglionar, ósea, visceral, sistema nervioso central, etc.) deben ser tratados con bloqueo hormonal y manejo sintomático del dolor, obstrucción urinaria, anemia, etc.

La vigilancia se puede establecer en aquellos pacientes con tumores de bajo riesgo y expectativa de vida menor a 10 años y en quienes tienen gran morbilidad asociada.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses de ninguna naturaleza que hayan influido en la realización del proyecto.

### Financiación

Todos los miembros de este grupo de trabajo recibieron apoyo irrestricto de SANOFI, para la realización de una reunión multidisciplinaria presencial, que dio origen a la elaboración de este documento de consenso.

### Referencias

1. Jiménez M, Solares M, Martínez P, et al. Oncoguía: Cáncer de próstata. 2011;6:13-18.
2. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud 2008.
3. Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004; 6(Suppl 7):S3-S11.
4. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Can Res* 1941;1: 293.
5. Zeegers, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97:1894-1903.
6. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-67.
7. Reddy S, Shapiro M, Morton R Jr, et al. Prostate cancer in black and white Americans. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:83-86.
8. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:652-661.
9. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Nat Cancer Inst* 1968;40:43-68.
10. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:1571-1579.
11. Knize MG, Salmon CP, Mehta SS, et al. Analysis of cooked muscle meats for heterocyclic aromatic amine carcinogens. *Mut Res* 1997;376:129-134.
12. Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94: 6954-6958.
13. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature* 1998;391:393-397.
14. Elo JP, Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. *Ann Med* 2001;33:130-141.
15. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-269.
16. Hayes RB, Pottner LM, Strickler H, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82:718-725.
17. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72-79.
18. Ripple MO, Henry WF, Rago RP, et al. Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma cells. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:40-48.
19. Ripple MO, Henry WF, Schwarze SR, et al. Effect of antioxidants on androgen-induced AP-1 and NF-kappaB DNA-binding activity in prostate carcinoma cells. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:1227-1232.
20. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116(3):561-570.
21. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:549-554.
22. Sartor O, Powell I. Race and risk. En: *Prostate cancer: principles and practice*. Kantoff P. 2002. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 1st edition. 94-101.
23. Gann P, Ma J, Giovannucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999; 59:1225-1230.
24. Cohen J, Kristal A, Stanford J. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:61-68.
25. Clark L, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998;81:730-734.
26. Clark L, Combs G, Turnbull B, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276:1957-1963.
27. Heinonen O, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alphatocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:440-446.
28. Hoque A, Albanes D, Lippman S, et al. Molecular epidemiologic studies within the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Cancer Causes Control* 2001;12:627-633.
29. Thompson I. Chemoprevention of prostate cancer. En: *Hot Topics in Urology*. 2004.
30. Schulman C, Zlotta A. Prevention of prostate cancer: The role of diet. En: *Senn HJ, Morant R. Recent Results in Cancer Research. Tumor Prevention and Genetics*. Springer. 2003: pp 199-211.
31. Rackley J, Clark P, Hall M. Complementary and alternative medicine for advanced prostate cancer. *Urol Clin N Am* 2006;33:237-246.

32. Jemal A, Bray F, Center M, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
33. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-488.
34. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
35. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162-173.
36. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 8):S4-66.
37. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare Centre for Epidemiology: Stockholm Statistics - Health and Diseases. Disponible en: [www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik\\_amne/Cancer](http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer)
38. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice guidelines in oncology: prostate cancer. v.4.2011b. <http://www.nccn.org>. Guías NCCN 2011.
39. Cooperberg M, Lubeck D, Meng M, et al. The changing face of low risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2141-2149.
40. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2010. *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2010;60(5):277-300.
41. Andriole G, Crawford E, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319.
42. Jiménez-Ríos MA, Solares-Sánchez ME, Martínez-Cervera PF. Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la zona centro de México. *Rev Mex Urol* 2011;71(Supl 3):3-6.
43. International Agency for Research. World Health Organization. GLOBOCAN 2008. En: <http://globocan.irc.fr>
44. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. 2003.
45. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, et al. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública de México* 1997;39(4):253-258.
46. Rizo P, Sierra M, Vázquez G, et al. Registro hospitalario de cáncer: Compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2007;2:203-287.
47. Sociedad Mexicana de Urología. Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario. *Rev Mex Urol* 2011;71(Supl 3):1-22.
48. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology* 2008;53(1):68-80.
49. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. v.4.2011b. Disponible en: <http://www.nccn.org>. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008). Prostate cancer: Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 58. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
50. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
51. Kunz R, Djulbegovic B, Schunemann HJ, et al. Misconceptions, challenges, uncertainty, and progress in guideline recommendations. *Semin Hematol* 2008;45:167-175.
52. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
53. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
54. Van Spronsen E, Ingels KJ, Jansen AH, et al. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy* 2008;63:820-833.
55. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M. EAU Guidelines on prostate cancer. Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European Urology* 2011;59: 61- 71.
56. Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7a ed. Wiley-Blackwell. 2009: 243-248.
57. Greene F, Page D, Fleming I, et al. AJCC. Staging manual. 6th edition. USA Springer;2002.
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. V.I. 2011. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
59. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
60. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, et al. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:613-621.
61. Tannock I, De Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *NEJM* 2004;351(15):1502-1512.
62. Petrilak DP, Tangen CM, Hussain M, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *NEJM* 2004;351:1513-1520.
63. Oudard S, Caty A, Humblet Y, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001;12(6):847-852.
64. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-2513.
65. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-211.
66. Dy S, Asch S, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008;26:3879-3885.
67. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
68. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.

69. 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* 2011;379(9810):39-46.
70. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. European Association of Urology guidelines on Prostate Cancer 2010;1-164.
71. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
72. Madan R, KumarPal S, Sartor O, et al. Overcoming chemotherapy resistance in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):3892-3902.
73. Yichao W, Rosenberg J, Taplin M. Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Onco* 2011;23:290-296.
74. Horwich A, Parker C, Bangma C, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5):129-133.
75. Ryan C, Smith M, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:1481-1488.
76. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *NEJM* 2011;364:1995-2005.
77. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, et al. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* 2008;19:1749.
78. Longo D. New therapies for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:479-481.
79. Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3677-3685.
80. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-422.
81. Saylor PJ, Smith MR. Bone health and prostate cancer. *Prostatic Dis* 2010;13(1):20-27.
82. Bilezikian JP. National Osteoporosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431-3434.
83. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2):154-164.
84. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Eng J Med* 2001;345:948-955.
85. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(6):416-424.
86. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5(4):271-277.
87. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1038-1042.
88. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Eng J Med* 2009;361(8):745-755.
89. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4277-4284.
90. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-822.
91. Catalona W, Smith D, Ratcliff T, et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increasing through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270:948-954.
92. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: Treating a moving target. *Seminars Radiat Oncol* 2008;18:58-66.
93. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
94. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al. Hypofractionate versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1072-1083.
95. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1424-1430.
96. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008). Prostate cancer diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 58. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
97. D'Amico AV. Combined-modality staging in predicting prostate-specific antigen outcome after definitive local therapy for men with clinically localized prostate cancer. En: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV editors. *Prostate cancer. Principles & practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. 254-268.
98. Stewart D.F, Capirci C, Brennenstuhl S, et al. Information needs of early-stage prostate cancer patients: A comparison of nine countries. *Radiotherapy and Oncology* 2010;94:328-333.
99. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
100. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
101. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-1154.



102. Klotz I. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004;172:548-50.
103. Galalae RM, Martínez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high dose-rate brachytherapy (HDR-RT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1048-1055.
104. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2):327-333.
105. Koontz BF, Das S, Temple K. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3D conformal versus intensity modulated planning techniques for prostate bed radiotherapy. *Med Dosim* 2009;34:256-260.
106. Chung T, Speight J, Roach M 3rd. Intermediate and high-risk prostate cancer. En: Pérez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1483-1502.
107. Dearnaley DP, Sydes MR, Grahan JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-487.
108. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, 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.
109. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-1996.
110. Zietman AL, De Silvio M, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2005;294:1233-1239.
111. Hansen EK, Roach 3rd. Prostate cancer. En: Hansen ED, Roach M 3rd editors. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. Springer Science + Business Media LLC. 2007. 438.
112. Jabbari S, Hansen EK, Roach 3rd. Prostate cancer. En: Hansen EK, Roach M 3rd, editors. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 2nd ed. Springer Science + Business Media LLC. 2010. 431-477.
113. Martínez AA, Pataki I, Edmunson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high dose rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: A feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:61-69.
114. Feigenberg S, Pollack A, Price R, et al. Prostate. En: Chao CKS, editor. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005. 308-324.
115. Ray ME, Kuban DA. Cancers of the genitourinary tract. En: Khan FM, editor. *Treatment planning in radiation oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007. 317-331.
116. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course on androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy in T2-3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1137-1140.
117. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
118. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group studies 85-31, 86-10 y 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):437-441.
119. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology group 96.01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:841-850.
120. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:217-21.
121. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893-899.
122. Ben-Josef E, Shamsa F, Williams AO, et al. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;40:915-921.
123. Blitzer P. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985;55:1468-1472.
124. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Seminars in Radiation Therapy* 2000;10(3):191-199.
125. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.
126. Bruner DW, Winter K, Harstell W, et al. Prospective health-related quality of life valuations (utilities) of 8 Gy in 1 fraction vs. 30 Gy in 10 fractions for palliation of painful bone metastases: Preliminary results of RTOG 97-14. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(Suppl):S142.
127. Cole FJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1989;1:59-62.
128. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy versus more standard treatment. A randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1085-1089.
129. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003;15:345-352.
130. Hartsell WF, Scott CHB, Watkins BD, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Journal of NCI* 2005;97(11):798-804.
131. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, et al. Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol* 2001;13(2):88-90.

132. Moreira DM, Jayachandran J, Presti JC Jr, et al. Validation of a nomogram to predict disease progression following salvage radiotherapy after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *BJU Int* 2009;104:1452-1456.
133. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
134. Lee EK, D'Amico AV. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8192-8197.