

CÁNCER DE PRÓSTATA.

INTRODUCCIÓN.

En Chile el cáncer de próstata constituye la tercera causa de muerte por enfermedad neoplásica de la población masculina, ubicándose por detrás del cáncer de estómago y del pulmonar.

En Estados Unidos durante el año 2003 fueron diagnosticados 220.900 pacientes y hubo 28.900 fallecidos por cáncer prostático.

Es un tumor que se presenta en hombres mayores (promedio 72 años), frecuentemente responde a tratamiento aún cuando esté generalizado y puede curarse cuando está localizado.

La tasa de crecimiento tumoral varía de muy lenta a moderadamente rápida y algunos pacientes tienen una supervivencia prolongada, incluso después que el cáncer a hecho metástasis a sitios distantes como el hueso.

Debido a que la edad media para el diagnóstico es de 72 años, muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades, sin jamás haber padecido ninguna incapacidad significativa proveniente de su neoplasia.

El enfoque terapéutico está dado por la edad y problemas médicos coexistentes. Los efectos secundarios de las diversas formas de tratamiento, se deben considerar al seleccionar el más adecuado a nuestros pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA.

Para un hombre norteamericano el riesgo de desarrollar Ca. prostático es de 16%, sin embargo, el riesgo de morir, es sólo 3%.

Muchos casos de Ca. prostático, jamás se hacen evidentes y son sólo evidentes en series autópsicas, donde se encuentran, en 1/3 de los pacientes bajo 80 años y en 2/3 de los mayores de 80 años.

FACTORES DE RIESGO.

*** Edad:**

Es el más importante factor de riesgo. El Ca prostático raramente ocurre antes de los 45 años; datos del SEER (National Cancer Institutes's Surveillance Epidemiology and End Results) encontraron en 1995, que la incidencia de nuevos casos de cáncer prostático en hombres blancos fue aproximadamente 200, 600 y 900 por 100.000 en las edades 50-59, 60- 69 y 70 años o más.

*** Raza y factores genéticos:**

La incidencia de Ca. prostático varía entre grupos étnicos, es más frecuente en negros que en hispanicos o blancos.

Afroamericanos tienen niveles más altos de APE (antígeno prostático específico) peor Score Gleason y enfermedad más avanzadas al momento del diagnóstico, aunque el resultado de la terapia no difiere al ser comparados con la de los caucásicos.

La razón de esto aún no es clara, pero se han relacionado factores socioeconómicos y de acceso a los sistemas de salud.

Los hombres con historias de cáncer prostático tienen un riesgo aumentado de enfermedad, comparado con hombres sin esta historia. Así en familiares de primer, segundo y tercer grado, el riesgo relativo de desarrollar este cáncer aumenta un 18%, 11% y 2,5% respectivamente.

Existen evidencias que hay una forma hereditaria recesiva ligada al cromosoma X ya que el riesgo relativo de desarrollar cáncer es de 2,6 veces más alto entre hermanos con cáncer prostático que en los cuales hijos de individuos afectados, en los cuales es 1,7 veces más alto respecto a la población yerma.

No obstante sólo un 5-10 % de los cánceres prostáticos son hereditarios y su causa es poligénica, como en muchos otros tumores sólidos. El estudio de grupos familiares seleccionados con Ca. de próstata como gemelos mono o dicigóticos, muestra una concordancia en el desarrollo del Ca. prostático del 2, y 7 % respectivamente; estos estudios indican que los genes encargados de su desarrollo se encuentran en los cromosomas 1 y X.

El descubrimiento de que una predisposición al cáncer de próstata pueda heredarse ha llegado a la búsqueda de genes específicos asociados con la enfermedad. A través de los otros estudios de familias con tres o más miembros afectados con cáncer de próstata, se ha identificado una región en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25) que contiene un gen (HPC1) (Human prostate cancer) y el HPC2, relacionados con el desarrollo de cáncer prostático.

Otro gen recesivo ligado al cromosoma X ha sido considerado también como factor hereditario, así como la inactivación de genes supresores, que son importantes en cánceres esporádicos.

Un número importante de cambios genéticos han sido documentados en el Ca. prostático, como: deleciones, mutaciones puntuales, metilaciones y reordenamientos.

Estudios citogenéticos y moleculares muestran que las deleciones más frecuentemente involucran los cromosomas 7q,8p,10q,13q,16q,17p y cromosoma Y.

Un evento temprano en la carcinogénesis prostática parece ser la hipermetilación de regiones genómicas ricas en nucleótidos CpG (asociada a la inactivación génica).

Destaca la metilación del gen GSPT, que codifica para la formación de la glutathion transferasa, que cataliza la conjugación del glutathion reducido, encargado de la protección y defensa contra factores medioambientales y de los carcinógenos.

La glutathion s transferasa clase 1 (GSTP1) cumple una función defensiva contra los hidroxidrasas, evitando el daño al material genético. La hipermetilación de este gen se encuentra presente no sólo en los cánceres, sino que también en más de un 70% de las neoplasias de alto grado (NIE3); esto permite plantear la inactivación del GSTP1 es uno de los primeros cambios que promueven la inestabilidad y transformación neoplásica de la célula prostática.

Por otro lado, toda la diferenciación, maduración y proliferación prostática son controladas por el estímulo androgénico es muy importante y puede asociarse a inestabilidad genómica. El gen que codifica para este receptor androgénico se encuentra en el cromosoma Xq11.q12 y tiene una secuencia polimórfica en

el exon 3 (CAG) que se asocia en forma inversamente proporcional al riesgo de desarrollar cáncer prostático. Mientras mayor sea el largo de esta secuencia menos es la posibilidad de desarrollar cáncer, así claramente se ha demostrado en la población afro-americana, que tiene una secuencia significativamente más corta, con un mayor riesgo de desarrollar cáncer.

Se ha estimado que aproximadamente un 90% de casos de cáncer prostático es el resultado de la herencia de genes mutados. Existen pocos datos acerca de diferencias clínicas entre individuos afectados con cáncer de próstata hereditario y aquellos que ocurre en la población general (esporádicos). Globalmente los individuos que presentan mutación de HPC1 demuestra que la edad al momento del diagnóstico es menor, los tumores son de más alto grado de malignidad y más avanzados que en los individuos sin antecedentes familiares.

Esto conlleva a que los individuos con susceptibilidad genética (antecedentes familiares) deban tener un control clínico más temprano que la población normal. De acuerdo con la American Urological Association, se recomienda iniciar el control a los 40 años y no a los 50 como en la población sin historia familiar.

La pérdida de algunos potenciales genes supresores de tumor ha sido demostrada como un evento tardío en la transformación de células prostáticas. Pérdida de la heterocigocidad se ha asociado con delección en algunos cromosomas: 8q, 10q, 13q y 18q.

Aproximadamente un 70% de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado puede mostrar delecciones en el cromosoma 8q22. Así también un 36% de los pacientes con enfermedad localizada y 60% de pacientes con tumores metastásicos demuestran delecciones en el cromosoma 16q, sitio supuesto del gen supresor de tumor E-caderin. E-caderin es una molécula de superficie celular que media la interacción y adhesión epitelial célula-célula. La pérdida de la expresión de esta molécula conlleva un aumento del potencial invasivo.

*** Dieta:**

Una alta ingesta de grasas de origen animal puede ser un importante factor en el desarrollo del cáncer prostático en algunas poblaciones.

*** Hormonas:**

Altos niveles séricos de testosterona y de IGF-1 pueden ser factores de riesgo para desarrollar Ca. prostático.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La próstata se divide en cuatro zonas. La zona anterior, que ocupa el 30% de la glándula y está constituida principalmente por tejido muscular liso; la zona periférica, la más grande y donde se origina la mayoría de los cánceres; la zona central que está en relación con los conductos eyaculadores y corresponde a un 20% del tejido glandular, y la zona de transición, que rodea la uretra y de donde se origina la hiperplasia benigna prostática.

La mayoría de los cánceres prostáticos son adenocarcinomas, con gran frecuencia polifocales. La diferenciación celular y arquitectura tumoral se ha clasificado por el sistema descrito por Gleason, recibiendo un puntaje de 1 a 5 según sea más o menos diferenciado.

El patrón histológico se determina eligiendo los dos tipos más frecuentes que, sumados, forman el score de Gleason y que va de 2 a 10. Se ha definido como bien diferenciados los score de 2 a 4, moderadamente diferenciados los score de 5 a 7 y pobremente diferenciados los 8 a 10.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Es usualmente de presentación asintomática y puede ser detectado durante el examen físico, al realizar un tacto rectal de rutina, en que se detectarían áreas asimétricas con induración o nódulos francos en la próstata.

El cáncer prostático avanzado se manifiesta asociado a la metástasis (dolor óseo, compromiso del estado general, anemia, etc) o por progresión local (hematuria, uropatía obstructiva baja, hidroureteronefrosis, etc).

SCREENING

Se refiere a la evaluación masiva de sujetos asintomáticos, antes que ellos consulten espontáneamente.

El uso masivo del screening en el cáncer de próstata es controversial. La mayor duda es resolver si el screening mejora los resultados de supervivencia y si hay buena relación costo/beneficio en cuanto los costos monetarios, ansiedad, morbilidad y mortalidad causados por el screening y los tratamientos asociados al cáncer de próstata.

Es importante resaltar que el screening no ejerce influencia ni modifica en ningún momento la incidencia de la enfermedad buscada. El incremento en el diagnóstico desde 1989 esta llevando de la mano de la incorporación del antígeno prostático específico (APE), que posibilitó el diagnóstico de tumores pequeños no palpables al tacto digital. Más de la mitad de los hombres diagnosticados con cáncer de próstata morirán por su causa dentro de los diez primeros años luego del diagnóstico y más de dos tercios sufrirán progresión local o sistémica a pesar del tratamiento. La repercusión del cáncer de próstata en la esfera de la salud y de la economía es enorme.

Es bien conocida la evolución del cáncer de próstata. Si bien el tiempo de duplicación es muy prolongado, las lesiones pequeñas libradas a su evolución evolucionaran con progresión local y luego sistémica.

El objetivo final debe ser la reducción de la morbilidad y de la mortalidad, preferentemente en un modo costo efectivo.

En la actualidad, no existen estudios que demuestren reducción en la mortalidad. El National Cancer Institute de los estados Unidos, esta llevando a cabo un estudio prospectivo multicéntrico para la detección precoz de cánceres de próstata, pulmón, colorrectal y ovario. Este trabajo tardará 15 años en arrojar las primeras conclusiones.

Por lo expuesto más arriba el screening sigue siendo controversial. La influencia del APE sobre la mortalidad por cáncer prostático ha sido recientemente reportada en la región del Tyrol, Austria, en que se observa un 42% de disminución de la mortalidad desde 1993, fecha en que se comenzó a realizar “screening” con APE en esa región del país.

Por otra parte se ha observado una significativa migración hacia estadios patológicos inferiores con un incremento de los tumores órgano-confinados, y por lo tanto un importante aumento en la proporción de pacientes con tumores diagnosticados en etapas más tempranas de su evolución.

Basado en esta evidencia, la American Cancer Society ha recomendado que APE y TR sean ofrecidos anualmente comenzando a los 50 años a hombres con una expectativa de vida mayor de 10 años. En aquellos hombres con factores adicionales de riesgo, como por ejemplo antecedentes familiares de cáncer prostático, o raza negra recomienda comenzar a los 45 años. Según las mismas recomendaciones debería además informarse a los pacientes acerca de los beneficios y limitaciones del examen.

El APE es actualmente el más importante de todos los marcadores tumorales y ha sido utilizado en todos los aspectos del manejo del cáncer prostático, incluyendo diagnóstico, estipificación, seguimiento y monitorización post-tratamiento. Su uso masivo en detección precoz que comenzó a mediados de los ochenta en Estados Unidos se tradujo en un marcado incremento de la incidencia de la enfermedad que alcanzó su punto máximo a comienzo de los 90, para luego estabilizarse en un nivel más bajo pero aun significativamente más elevado que antes de su introducción.

El APE es una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas, su peso molecular es 30.00 D y su composición (249 aminoácidos, 7% de hidratos de carbono) es muy similar a las proteasas de la familia de las calicreínas. Su función fisiológica es la licuefacción del coágulo seminal. La concentración más alta de APE en el organismo se encuentra en el lumen de las glándulas prostáticas. Se piensa que la membrana basal de estas glándulas, el estroma, la membrana basal capilar y las células endoteliales capilares actuarían como barreras entre el lumen prostático y el capilar, y en consecuencia prevendrían el paso de APE al torrente circulatorio. Este proceso se vería facilitado en ciertas condiciones patológicas que alterarían la continuidad de estas barreras como pueden ser: cáncer, hiperplasia benigna, o procesos inflamatorios de la glándula, aumentando de esta manera el nivel sérico de APE.

Un nivel sérico de APE mayor de 4 ng/ml es considerado anormalmente elevado. Este valor es generalmente usado como punto de corte para la indicación de biopsia, diagnosticándose cáncer en más de un tercio de los

pacientes con APE mayor a 4 ng/ml ya sea en la biopsia inicial o en las siguientes(4,5). Sin embargo, el estudio de los especímenes quirúrgicos de los pacientes sometidos a prostatectomía radical muestra que el cáncer se ha extendido más allá de la cápsula prostática en un tercio de los hombres con niveles séricos de APE entre 4 y 10 ng/ml y en más de la mitad de aquellos con APE mayor de 10 ng/ml.(8) Esto significa que en estos rangos de APE se está llegando tarde en una importante proporción de pacientes, comprometiéndose las posibilidades de curación.

Varios estudios han sugerido que bajar el punto de corte podría ser beneficioso. Resultados de tres programas de “screening” a grandes poblaciones, dos en Estados Unidos y uno en Europa. Que coinciden en reportar un 20% de detección de cáncer en valores de APE entre 2,5 y 4,0 ng/ml. La gran mayoría de estos tumores son clínicamente significativos y se detectan una mayor proporción de tumores órgano-confinados (6,13,15). Esto ha llevado a que American Cancer Society incluya en sus recomendaciones para “screening” de cáncer prostático que si el APE es mayor de 2,5.

Debería considerarse la biopsia prostática.

- El APE tiene una sensibilidad del 70% y un valor predictivo positivo entre el 26-52%.
- Para mejorar la especificidad del APE han surgido la determinación de la fracción libre del APE y su proporción del valor total . Un porcentaje menor al 22% es sospechoso.
- Esta medida resulta muy útil en la zona de valores APE entre 4 – 10 ng/ml.
- El ajuste de APE con la edad consiste en variar la cifra de corte de acuerdo con la edad del paciente.

EDAD	APE (ng/ml)
40 – 49	2.5
50 – 59	3.5
60 – 69	4.5
70 – 79	6.5

- Cuando disponemos de 2 o más determinaciones de APE, podemos conocer la velocidad de APE. Aumentos mayores a 0.75 ng/ml en un año son sospechosos de cáncer.

TACTO RECTAL

Palpación de nódulos, asimetría glandular y fijeza a tejidos vecinos. Tiene la ventaja de su simplicidad y costo mínimo sin embargo, es un examen operador-dependiente y produce resistencia de los pacientes.

Se le asigna una;

- Sensibilidad del 55-69%.
- Especificidad 89 – 97%.
- Valor predictivo positivo 11 – 26%.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1. Ecografía rectal:

Muy sensible, pero poco específica.

Utilidad: dirigir biopsias prostáticas transversales.

2. Biopsia de próstata:

Establecer el diagnóstico definitivo; 6 – 10 muestras de las áreas apical, media, y periférica, de los lados de la próstata, además de muestras de las áreas sospechosas por ecografía, para obtener una clasificación microscópica del tumor. Fundamentalmente para tomar decisiones terapéuticas.

Importante para el seguimiento; especialmente si el tacto rectal es patológico o si el APE más bajo registrado tras la opción adoptada (cirugía de exéresis o radioterapia) experimenta una nueva elevación.

ETIPIFICACION SISTEMA TNM

El sistema TNM del Comité Conjunto Americano sobre Cancer (AJCC) es el más usado en la actualidad para valorar la propagación del cáncer, con fines pronósticos y terapéuticos.

- T.** Extensión del tumor primario: En la etapa clínica (TR + biopsia con aguja + ecografía) ayuda decisiones terapéuticas aunque subestima la extensión, y en la patología (postquirúrgica para el examen de la glándula, vesículas seminales y ganglios linfáticos) proporciona información para el pronostico de supervivencia.

- T1.** No se palpa el tumor mediante tacto rectal.
- T1a** < 5% del tejido extirpado incidentalmente (por resección trans-uretral por HBP) es canceroso.
- T1b** > 5% del tejido extirpado incidentalmente (por resección trans-uretral por HBP) es canceroso.
- T1c** Resultado de biopsia con aguja fina, por incremento de APE se sugería cáncer.
- T2** Se palpa el tumor pero dentro de la glándula.
- T2a** En un lado.
- T2b** En ambos lados.
- T3a** Se propaga fuera de la próstata al tejido conectivo peri prostático.
- T3b** Además, se propaga a vesículas seminales.
- T4** Propagación a tejidos adyacentes que no sean las vesículas seminales: Esfínter externo de la vejiga, recto, pared de la pelvis.
- N** Propagación a órganos linfáticos (ganglios linfáticos loco- regionales)
- No** Ausencia
- N1-3** Presencia.
- M** Propagación a órganos distantes: otros ganglios linfáticos, hueso (predominio de lesiones osteoblásticas localizadas en pelvis, columna lumbar, vértebras dorsales, costillas, por diseminación hematológica por la venas vertebrales o diseminación linfática), pulmón (afectación pulmonar difusa en menos del 6% de pacientes) hígado, suprarrenal y cerebro, principalmente.
- Mo** Ausencia.
- M1** Presencia.

AGRUPACIÓN POR ETAPAS AJCC (incluye grado histopatológico)

Etapa I

- T1a, No, Mo, G1

Etapa II

- T1a, No, Mo, G2, 3-4
- T1b, No, Mo, cualquier G
- T1c, No, Mo, cualquier G
- T1, No, Mo, cualquier G
- T2, No, Mo, cualquier G.

Etapa III

- T3, No, Mo, cualquier G

Etapa IV

- T4, No, Mo, cualquier G
- Cualquier t, N1, Mo, Cualquier g
- Cualquier T, Cualquier N, M1, cualquier G

Grado histopatológico (G)

- GX; el grado no puede evaluarse.
- G1; bien diferenciado (anaplasia leve) (Gleason 2-4)
- G2; diferenciado moderadamente (anaplasia moderada (Gleason 5-6)
- G3-4; diferenciado pobremente o no diferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7.10).

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO.

El tratamiento puntero del cáncer de la próstata proporciona una supervivencia prolongada sin enfermedad para muchos pacientes con enfermedad localizada, pero es escasamente curativo en pacientes con tumor local extenso. Aun cuando en cáncer aparece localizado clínicamente en la glándula de la próstata, una fracción substancial de pacientes desarrollará propagación tumoral después de recibir terapia local con cirugía o irradiación. Este desarrollo es de resultado de la alta incidencia de subclasificación clínica

aun con la utilización de técnicas actuales de diagnóstico. El tumor metastásico actualmente no es curable.

Generalmente, a la cirugía se reserva para pacientes con buena salud que tienen menos de 70 años y que han elegido intervención quirúrgica.

Estos pacientes deberán tener una tomografía ósea negativa y tumores confinados a la glándula de la próstata.

El papel de la terapia hormonal preoperatoria (neoayudante) no ha sido establecido al presente.

Después de prostatectomía radical, la evaluación patológica estratifica la extensión del tumor en enfermedad limitada al órgano, limitada al espécimen y con un margen positivo. La incidencia de recurrencia aumenta cuando el tumor no está confinado al espécimen (extracapsular) o los márgenes no son positivos.

Los candidatos para radioterapia definitiva deben tener un diagnóstico patológico confirmado de cáncer que se limita clínicamente a la próstata o tejidos circundantes. (etapa I, II y III). Estos pacientes deberán tener una gammagrafía ósea y una tomografía computarizada, que sea negativa de metástasis, pero no se requieren la laparoscopia para clasificación ni la disección de ganglios linfáticos, no parecen mejorar la supervivencia general, o la supervivencia específica de cáncer de próstata.

Además los pacientes que no son considerados buenos candidatos médicos para la prostatectomía radical pueden ser tratados con pocas complicaciones si se da atención cuidadosa a la técnica de administración.

Los resultados a largo plazo con la radioterapia dependen de la etapa. Una revisión retrospectiva de 99 pacientes tratados con irradiación de megavoltaje mostró tasas de supervivencia de causa específica significativamente diferentes a los 10 años por etapas Y: T1 (79%), T2 (66%), T3 (55%) y T4 (22%). Un nivel inicial del APE sérico mayor de 15 ng/ml es un indicador de falla probable con radioterapia convencional.

La braquiterapia intersticial ha sido empleada en varios centros generalmente para pacientes con tumores T1 y T2. Los pacientes son seleccionados acorde a características favorables, que incluyen un puntaje

Gleason bajo, niveles de APE bajos y tumores en etapa T1-2. Se necesita más información y estudios para definir mejor los efectos de la braquiterapia moderna intersticial en el control de las enfermedades y la calidad de vida y determinar la contribución de una selección favorable de pacientes a los resultados.

Los pacientes asintomático de edad avanzada o con enfermedad concomitante podrían requerir la consideración de una observación cuidadosa sin tratamiento activo inmediato, especialmente aquellos pacientes con tumores de grado bajo y en etapa temprana. Un estudio basado en la población con 15 años de seguimiento (tiempo promedio de observación = 12,5 años) reveló una excelente supervivencia sin ningún tratamiento en pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados clínicamente limitados a la próstata, independientemente de la edad del paciente. Un segundo estudio, mas pequeño, basado en la población de 94 pacientes con cáncer de la próstata clínicamente localizado controlado con una estrategia de “observar y esperar” dió resultados muy similares a los 4-9 años de seguimiento. De hecho, una serie seleccionada de pacientes de 50 pacientes con etapa C, 48 de los cuales tuvieron tumores bien y moderadamente bien diferenciados, las tasas específicas de supervivencia para cáncer de la próstata a 5 y 9 años fue del 88% y 70%.

Desde el principio de la década de los 80, ha habido un aumento dramático de las tasas de prostatectomía radical en los Estados Unidos entre hombres en las edades de 65 – 79 años (5,75 incremento de 1984 a 1990).

Hay una amplia variación geográfica en estas tasas. Se ha llevado a cabo una revisión estructurada de la literatura de 144 artículos en un intento de comparar las tres estrategias principales de tratamiento para cáncer de la próstata clínicamente localizado:

- prostatectomía radical.
- Radioterapia definitiva.
- Espera vigilante.

Los autores concluyeron que informes deficientes y factores de selección dentro de las series, obstaculizaron la eficacia de una comparación válida de las tres estrategias de tratamiento. En otra revisión de la literatura de una serie de casos de pacientes con enfermedad palpable clínicamente localizada, los autores encontraron que las tasas de supervivencia a 10 años, en el cáncer prostático específico, fueron mejores en las series de prostatectomía radical

(cerca del 93%), peores en las series de radioterapia (cerca del 75%), e intermedias con tratamiento diferido (cerca de 85%).

Puesto que es bastante improbable que la radiación empeore la supervivencia específica relacionada con la enfermedad, la explicación más probable es que los factores de selección afectan la elección del tratamiento.

Tales factores de selección hacen imprecisas las comparaciones de estrategias terapéuticas. Un análisis retrospectivo de los resultados con hombres demostró una tasa de supervivencia específica de las enfermedades a 10 años del 94% para tumores de 2 a 4 del grado Gleason y de un 75% para los tumores entre 5 y 7 en la escala Gleason. Esto es similar a un estudio anterior que utilizó la base de datos del Surveillance Epidemiology and End Results, con una tasa de supervivencia de 93% y 77% respectivamente.

TRATAMIENTO DEL CANCER PROSTATICO RECOMENDADO POR ETAPAS Y CONDICIONES ESPECIFICAS.

Etapa/condición	Tratamiento
T1a Expectativa de vida < 10 años Expectativa de vida > 10 años	Observación Prostatectomía radical, Radioterapia, observación.
T1b, T1c, T2a y T2b Expectativa de vida < 10 años Expectativa de vida > 10 años	Radioterapia, hormonoterapia. Prostatectomía radical, radioterapia Hormonoterapia.
Márgenes quirúrgicos positivos Focal y bien o moderadamente Diferenciado.	Observación Radioterapia, hormonoterapia.
Difusos y moderadamente o Pobrementemente diferenciados	
Metástasis linfáticas	

(detectadas en prostatectomía radical)	Hormonoterapia precoz
Recurrencia post-prostatectomía Radical	Radioterapia
sin metástasis	Hormonoterapia
Con metástasis	
Recurrencia post-radioterapia	Hormonoterapia
T3	Terapia combinada (prostatectomía radical +hormonoterapia, radioterapia + hormonoterapia) o sólo hormonoterapia.
Enfermedad diseminada	Hormonoterapia
Enfermedad hormono-resistente	Hormonoterapia de 2º línea (Ketoconazol + Gc), quimioterapia terapia de soporte.

PROSTATECTOMIA RADICAL.

En esta cirugía se extirpan completamente la próstata, vesículas seminales y se restituye la vía urinaria mediante anastomosis vesicouretral. Se asocia a linfadenopatía de ganglios iliacos internos.

(principal indicación: cáncer prostático localizado T2a y T2b)

complicaciones:

- mortalidad (0,2%)
- incontinencia urinaria (2 – 7%)
- disfunción eréctil (20.100%)
- estenosis uretrovesical (1-3%)
- linfocele (1-3%)

La disfunción eréctil que puede ocurrir después de esta operación puede ser evitada al respetar los haces neurovasculares localizados en hojas de la fascia pélvica lateral y que están muy vecinos a la glándula prostática.

El mejor predictor de conservación de la potencia sexual es la edad del paciente. La preservación de ambas bandeletas se acompaña de conservación de la erección en la mayoría de los casos.

Se considera que no existe enfermedad residual después de la cirugía cuando el APE desciende al cabo de algunas semanas a cifras indetectables (< 0,02 ng/ml). Por el contrario, el APE que se mantiene detectable o el APE en sostenido ascenso son indicadores de recidiva tumoral o recidiva bioquímica.

RADIOTERAPIA.

- Usada como terapia definitiva en alrededor de 1/3 de los pacientes.
- Se emplea radioterapia externa y la radioterapia intersticial (braquiterapia.)
- Es eficaz con resultados similares a la cirugía al tratar tumores pequeños (intra prostáticos).

Complicaciones:

- disfunción eréctil (30-45%)
- toxicidad gastrointestinal (3-5%)
- incontinencia urinaria (menos del 5%).

No existen estudios randomizados que comparen la incidencia y severidad de las complicaciones de radioterapia comparado con prostatectomía radical.

TERAPIA HORMONAL

- Pilar del tratamiento de cáncer prostático metastásico (etapa IV)
- Los andrógenos (testosterona) son fundamentales para el crecimiento y funcionamiento de las células prostáticas.
- Son producidos mayoritariamente en los testículos (95%) y en la glándula suprarrenal.(5%).

La forma más simple de emplear hormonoterapia es mediante la castración quirúrgica, que cuando se realiza respetando la albugínea en nuestro medio la denominamos resección subalbugínea.

La castración también puede efectuarse con métodos farmacológicos, siendo los más difundidos el uso de agonistas del LHRH y los bloqueadores androgénicos, como la flutamida. Los estrógenos actúan en el eje hipotálamo-hipófisis y el ketoconazol (antimicótico) como antiandrógeno.

Hormonoterapia de 1º línea.

- orquiectomía.
- Agonistas LHRH (zoladex, lupron)
- Antagonistas LHRH (abarelix)
- Antiandrógenos (casodex) (bicalutamida)
- Antiandrógenos/inhibidores de 5alfa-reductasa tipo II (flutamida)

Hormonoterapia de 2º línea.

- bloquear síntesis adrenal de andrógenos (hidrocortisona, ketoconazol, aminoglutemida)
- basados en el hecho de que las glándulas adrenales continúan produciendo andrógenos después de una castración médica o quirúrgica, estrategia conocida como bloqueo androgénico máximo, algunos estudios posteriores no evidenciaron mayor eficacia ni aumento de sobrevida, que la terapia hormonal sola, con menos tolerancia del paciente.

QUIMIOTERAPIA.

No hay pruebas que la quimioterapia prolongue la sobrevida, sin embargo, la administración de prednisona puede aliviar los síntomas en alrededor de 1/3 de los casos.

Pronóstico.

- Cáncer prostático localizado, muestra supervivencia de 65 – 75 % a los 10 años.
- Cáncer prostático diseminado; supervivencia del 55% a los 10 años.

- Cáncer prostático con metástasis óseas; supervivencia a los 10 años: 15%. Medio de supervivencia = 30 meses (aunque un 10% vive más de 10 años).

BIBLIOGRAFÍA.

1. Guía de cáncer de próstata del National Cancer Institute (2003).
2. Barry MJ. Prostate Specific-antigen Testing for early diagnosis of prostate cancer N Engl J Med 2001; 344: 1373 – 7.
3. Carr TW. Natural History of prostate cancer Lonw 1993; 341: 91 – 2.
4. Wilt T. Prostate cancer (non metastatic) Clinevid 2003; 10:1023 – 1038.
5. Prostate cancer N engl J Med 2003; 349: 366 – 81.
6. The Natural History of prostate cancer Urol clin Nam 30 (2003) 219 – 226.
7. The Epidemiology of prostate cancer Urol clin N am 30 (2003) 209 – 217.
8. Screening for prostate cancer: Recommendation and rationale. Ann intern Med 2002; 137 : 915 – 916.
9. Screening for prostate cancer Urol clin N am 30 (2003) 239 – 251.
10. The endocrinology of prostate cancer The journal of clinical endocrinology and metabolism 86 (8): 3467 – 3477