



# Cáncer de próstata

Álvarez-Blanco MA<sup>1</sup>, Escudero-de los Ríos PM<sup>2</sup>, Hernández-Toríz N<sup>3</sup>



## ■ RESUMEN

El adenocarcinoma prostático es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, superando al cáncer pulmonar y de colon. En los últimos cinco años, la supervivencia para la enfermedad localizada fue de 100% y para metastásica 33%. Aproximadamente, 70% de los cánceres de próstata se diagnostican en varones mayores de 65 años de edad. De éstos, alrededor de 90% son descubiertos en etapa local y/o regional. La supervivencia a cinco años es cerca de 100% y la sobrevida general calculada a 10 y 15 años es de 92 y 61%, respectivamente.

A diferencia de otros países, en México, la mortalidad por cáncer de próstata se ha incrementado en las últimas dos décadas y actualmente constituye la principal causa de muerte por cáncer en el hombre adulto. Desde el punto de vista etiológico, se considera que éste es una enfermedad multifactorial. Los lineamientos actuales para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata son: determinación del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) y el examen rectal digital anual, a partir de los 50 años de edad. En pacientes con PSA elevado, se sugiere toma de biopsia transrectal. La mayor parte de los carcinomas prostáticos se originan en la zona periférica de la glándula. El

## ■ ABSTRACT

*Prostate adenocarcinoma is the most common malignant neoplasm in men - more common than lung and colon cancers. In the last five years, localized disease survival was 100% and metastatic disease survival was 33%. Approximately 70% of prostate cancers are diagnosed in men over 65 years of age. Of these cases, about 90% are in the local and/or regional stage. Five-year survival is approximately 100% and general survival calculated at 10 and 15 years is 92% and 61%, respectively. Unlike other countries, prostate cancer mortality has increased in Mexico in the last two decades and presently is the principal cause of death from cancer in adult men. From an etiological viewpoint, prostate cancer is considered to be a multifactorial disease. Current guidelines for early prostate cancer diagnosis are: prostate specific antigen (PSA) determination and digital rectal examination (DRE) after 50 years of age. In patients presenting with an elevated PSA, transrectal biopsy is suggested. The majority of prostate cancers originate in the peripheral zone of the gland. Histologic grade is closely correlated with the clinical and biological progression of prostate adenocarcinoma. Treatment and prognosis for prostate cancer patients is dependent on cancer stage and time of diagnosis. Today the best candidates for radical prostatectomy are patients*

1 División de Cirugía. Unidad Médica de Alta Especialidad Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. 2 Director Médico. Unidad Médica de Alta Especialidad Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto

Mexicano del Seguro Social. México, D.F. 3 Jefe del Servicio de Uro-oncología. Unidad Médica de Alta Especialidad Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F.

grado histológico se correlaciona estrechamente con el curso clínico y con el comportamiento biológico del adenocarcinoma de la próstata. El tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata se encuentran en función directa de la etapa en el momento del diagnóstico. En la actualidad, los mejores candidatos para prostatectomía radical son pacientes con una expectativa de vida de 10 años o más, con tumor no palpable, de grado bajo o intermedio en la escala de Gleason, confinado a la próstata. Para pacientes con enfermedad temprana, de bajo riesgo, los resultados con radioterapia externa, radioterapia conformacional tridimensional, braquiterapia o prostatectomía radical han sido similares en la mayoría de la series, con seguimiento hasta de 15 años o mayor. Actualmente, la castración quirúrgica o médica con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, combinados con antiandrógenos no esteroideos como la flutamida y bicalutamida, es el tratamiento de elección para pacientes que debutan con enfermedad metastásica.

**Palabras clave:** cáncer de próstata, flutamida, bicalutamida.

*with a life expectancy of 10 years or more, who present with a non-palpable tumor with a low or intermediate grade on the Gleason scale that is limited to the prostate. For patients presenting with low-risk early disease, results with external radiotherapy, three-dimensional conformational radiotherapy, brachytherapy or radical prostatectomy have been similar in the majority of series with a follow-up of 15 years or more. Presently, surgical castration or medical castration with luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) analogues combined with non-steroid antiandrogens such as flutamide and bicalutamide, is the treatment of choice for patients presenting with metastatic disease.*

**Key words:** Prostate cancer, flutamide, bicalutamide.

## ■ INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de próstata no se ha modificado significativamente en Estados Unidos en relación con los años 80 y 90, y la mortalidad por esta causa ha disminuido. Se estima que en el 2005, se presentaron 230,000 casos nuevos, con una mortalidad esperada de 30,350, lo que representa la segunda causa de muerte por cáncer en varones (10%), únicamente superada por el carcinoma broncogénico (31%). El adenocarcinoma prostático es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, superando al cáncer pulmonar y de colon.

La supervivencia a cinco años ha mejorado en los últimos 30 años. La sobrevivida para todas las etapas en el periodo de 1974 a 1976 fue de 67%. En el intervalo de 1983 a 1985, esta supervivencia fue de 75% y de 1995 al 2000 de 99%. En los últimos cinco años, la supervivencia para la enfermedad localizada fue de 100% y para enfermedad metastásica 33%.

Aproximadamente, 70% de los cánceres de próstata se diagnostican en varones mayores de 65 años de edad. De éstos, alrededor de 90% son descubiertos en etapa local y/o regional. La supervivencia a cinco años es cerca de 100% y la sobrevivida general calculada a 10 y 15 años es de 92 y 61%, respectivamente. Esta mejoría dramática

en la supervivencia, se atribuye principalmente al diagnóstico más temprano y a algunos avances en el tratamiento.<sup>1-3</sup>

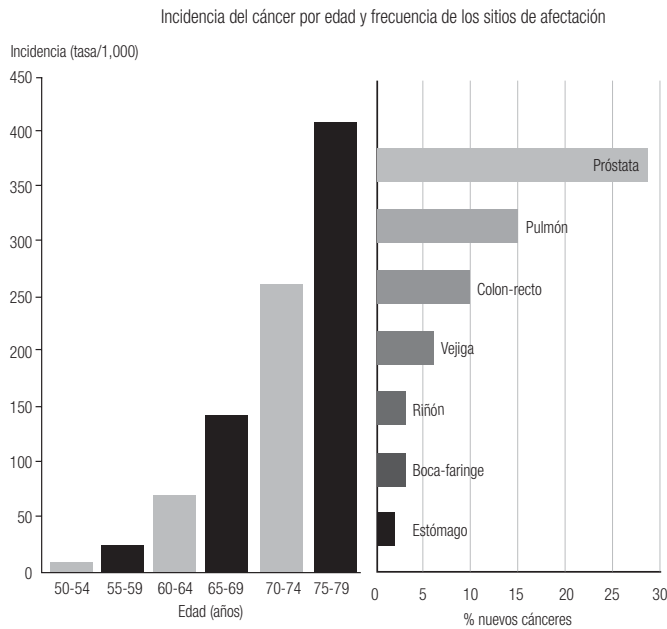
A diferencia de otros países, en México, la mortalidad por cáncer de próstata se ha incrementado en las últimas dos décadas y actualmente constituye la principal causa de muerte por cáncer en el hombre adulto. Conforme avanza la edad, la incidencia aumenta en forma significativa. (**Figura 1**)

El presente trabajo informa los conceptos actuales acerca del origen, abordaje diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata en la era de la terapia multimodal.

## ■ ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista etiológico, se considera que el cáncer de próstata es una enfermedad multifactorial, en la que participan principalmente factores hormonales, además de los relacionados con la raza, la dieta y una historia familiar de cáncer prostático.

La unidad funcional de la próstata es el acino, compuesto por elementos epiteliales y estromales, separados por una membrana basal. El compartimiento epitelial está conformado por células glandulares epiteliales, células basales, neuroendocrinas, linfocitos y macrófagos. En el acino prostático predominan las células



**Figura 1.** Incidencia del cáncer por edad y frecuencia de los sitios de afectación.

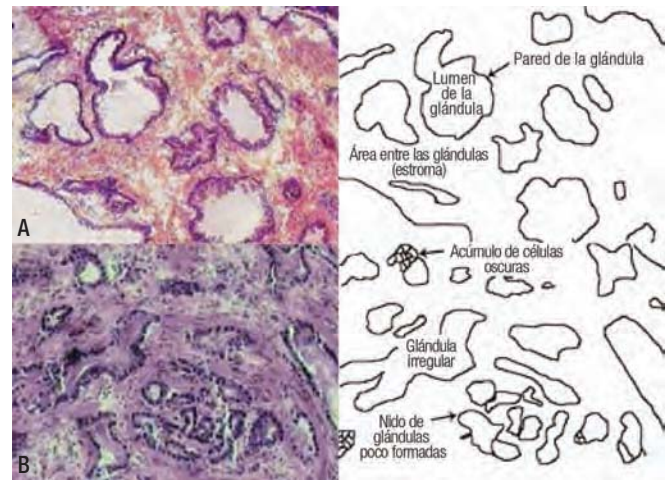
glandulares y son el sitio donde se producen y secretan el PSA y la fosfatasa ácida, los cuales son excretados con el líquido de la eyaculación. Estas células dependen de la acción androgénica.<sup>4</sup> (**Figura 2**)

El crecimiento y la maduración del epitelio prostático dependen de los niveles periféricos de testosterona y de la conversión de la misma a dihidrotestosterona, por acción de la enzima 5-alfa reductasa, a nivel celular, dentro de la glándula (**figura 3**).

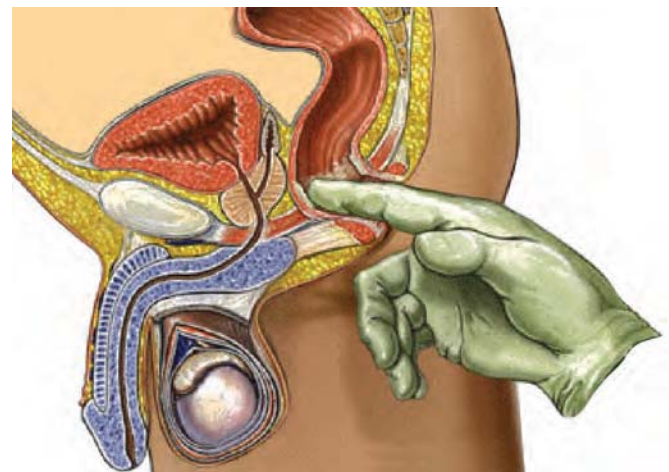
Dentro de la célula prostática, la dihidrotestosterona se liga al receptor de andrógeno y forma un complejo (dihidrotestosterona-receptor androgénico) que interactúa con secuencias específicas de ADN, alterando la regulación celular. El cáncer prostático se origina por el crecimiento clonal de una célula epitelial alterada en su genoma; no obstante, se han identificado múltiples clones malignos dentro de la misma glándula, como consecuencia de la inestabilidad genética de la próstata.<sup>5-7</sup>

■ **FACTORES DE RIESGO**

En estudios epidemiológicos ha sido muy evidente la mayor propensión a desarrollar cáncer de próstata en individuos afroamericanos que en aquellos de piel blanca. En ellos, se han encontrado niveles séricos mayores



**Figura 2.** Acino prostático; microfotografías y representación esquemática de las estructuras.



**Figura 3.** Examen digital rectal.

de testosterona. Se ha hipotetizado que los niveles de la enzima 5-alfa reductasa pueden variar de acuerdo con la raza del individuo e influir en el desarrollo de cáncer prostático. También, la actividad del receptor de andrógeno puede modificarse con la raza.<sup>8-11</sup>

Numerosos estudios han demostrado que un factor de riesgo importante para padecer cáncer de próstata es tener antecedentes familiares. Se ha informado que el riesgo se incrementa hasta tres veces, en relación con la población general. Este riesgo aumenta entre más familiares de primer grado hayan padecido la enfermedad

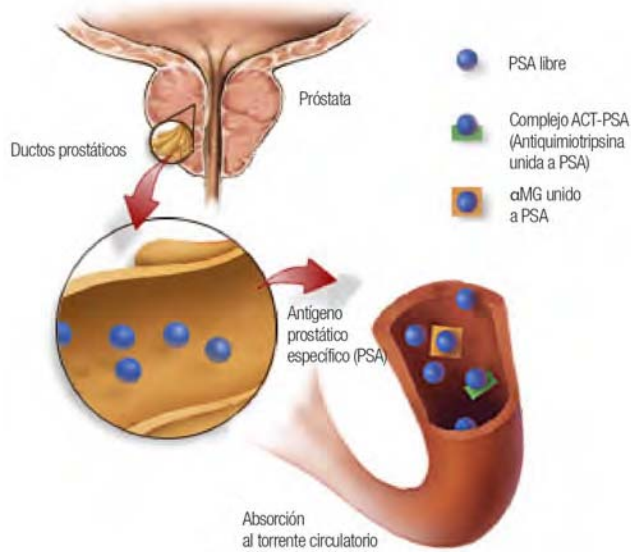


Figura 4. Antígeno prostático específico (PSA).

y entre más jóvenes se hayan encontrado éstos al momento del diagnóstico.<sup>12-14</sup>

Otros factores relacionados con la dieta, tabaquismo, ocupación, actividad física y el papel de la vasectomía como promotor de la carcinogénesis prostática han sido postulados, pero no demostrados fehacientemente.<sup>15-19</sup>

### ■ DETECCIÓN OPORTUNA

El examen digital rectal por sí solo, no demostró incrementar el índice de detección de cáncer de próstata en estadios tempranos. (Figura 3)

El PSA, como marcador tumoral, ha demostrado una gran utilidad en el diagnóstico temprano. En estudios actuales se ha observado una tendencia hacia el diagnóstico en estadios iniciales gracias a su empleo como método de detección oportuna. Su utilidad se incrementa cuando se utiliza junto con el examen digital rectal y el ultrasonido transrectal. La determinación de la fracción libre de PSA, ha mejorado los índices de detección temprana.<sup>20-24</sup>

Se ha establecido que el límite superior considerado como normal de PSA sérico es de 4 ng/mL. En pacientes con elevación del antígeno, el valor predictivo positivo aumenta en relación directa al nivel sérico del marcador. Así, para un nivel sérico de PSA de 10 ng/mL el valor predictivo positivo es de 51.4% y se incrementa a 88.2% cuando el nivel alcanza los 20 ng/mL (figura 4).<sup>25,26</sup>

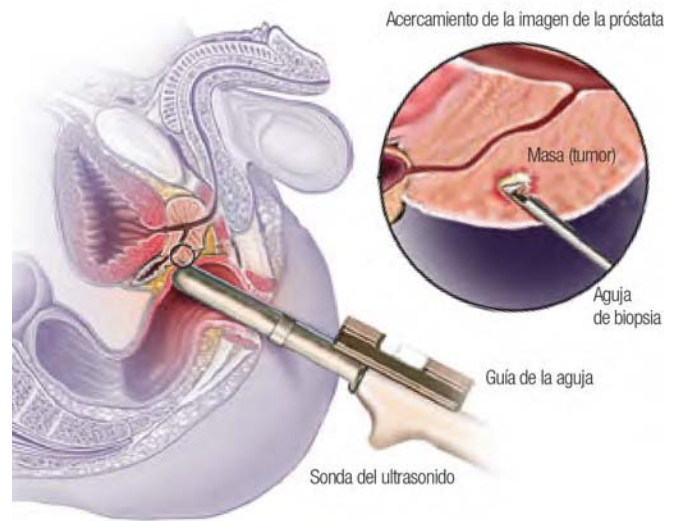


Figura 5. Biopsia prostática por vía transrectal.

Los lineamientos actuales para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata son: determinación del PSA y el examen rectal digital anual, a partir de los 50 años de edad. En varones con alto riesgo como los afroamericanos, o aquellos con antecedente de cáncer de próstata en uno o más familiares de primer grado, se debe iniciar a los 40 años de edad.<sup>27</sup>

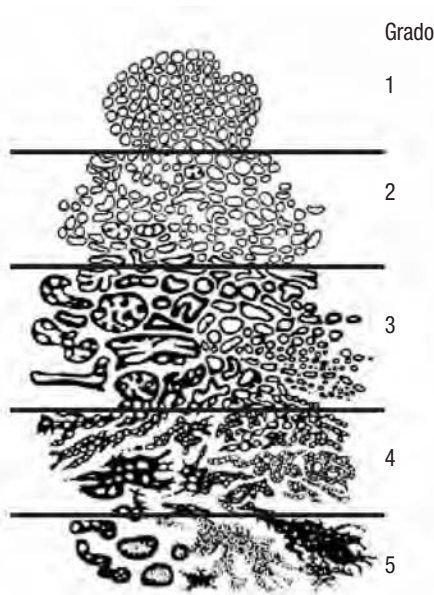
### ■ ABORDAJE DIAGNÓSTICO

En pacientes con PSA elevado, se sugiere toma de biopsia transrectal. La mayor parte de los carcinomas prostáticos se originan en la zona periférica de la glándula. Se ha sugerido tomar un mínimo de seis biopsias, incluyendo el ápex, la porción media y la base. En pacientes con biopsias negativas y sospecha de carcinoma, se sugiere tomar biopsias de la zona de transición, que es la porción de la próstata que rodea a la uretra y en donde primordialmente se presenta patología benigna del tipo de la hiperplasia. (figura 5).<sup>28-30</sup>

### ■ HISTOLOGÍA

#### LESIONES PRECURSORAS

Desde el punto de vista histológico, se sabe que existen lesiones precursoras. La neoplasia intraepitelial prostática (NIP), se considera como una lesión precancerosa. Encontrar NIP de alto grado en biopsias por aspiración de próstata, incrementa el riesgo de encontrar carcinoma entre 20 y 50%. Cuando existe NIP de bajo grado, no se



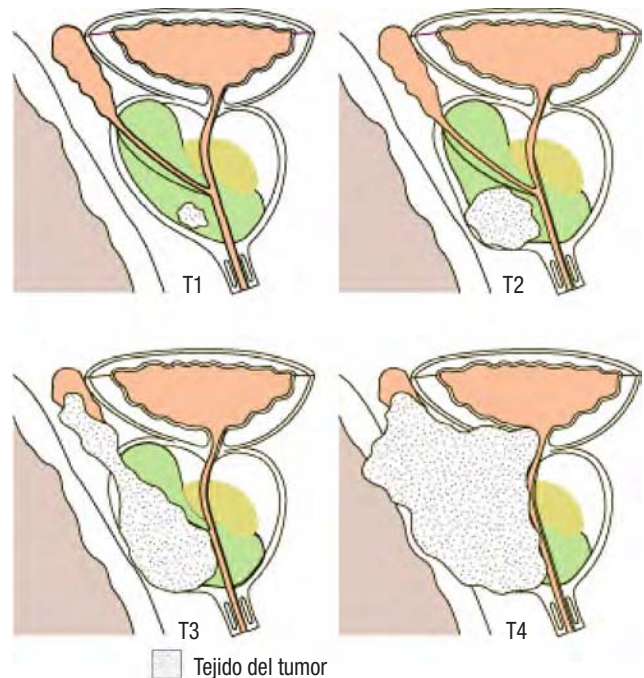
**Figura 6.** Gradación del cáncer de próstata de acuerdo con el sistema de Gleason.

observa un incremento en el riesgo de cáncer de próstata. Cuando se encuentran glándulas atípicas sin carcinoma en biopsias por aspiración, también llamada proliferación acinar atípica, se recomienda tomar más biopsias en busca de carcinoma, ya que la incidencia en estos casos puede ser tan alta como 50%. La hiperplasia adenomatosa atípica, se ha sugerido como una lesión precursora de carcinoma, habitualmente de bajo grado. No obstante, su asociación al cáncer es controversial.<sup>31-36</sup>

## CÁNCER

El grado histológico se correlaciona estrechamente con el curso clínico y con el comportamiento biológico del adenocarcinoma de la próstata.

Se han propuesto diversos métodos para determinar el grado de diferenciación de esta neoplasia; no obstante, el más ampliamente utilizado y aceptado es el sistema propuesto por Gleason en 1966. En este sistema, se describen cinco patrones histológicos, que van desde el grado 1, representado por un tumor bien diferenciado, con discretas formaciones glandulares y con bordes bien definidos, hasta el grado 5, que exhibe un patrón poco diferenciado o anaplásico, con pérdida de la arquitectura glandular. Se buscan los dos patrones predominantes en el espécimen histológico y se realiza una suma de los mismos. Un criterio importante para tomar en cuenta un segundo patrón histológico, es que éste debe constituir por lo menos 5% del tejido tumoral analizado. La suma de Gleason 2, 3 y 4 representa a



**Figura 7.** Clasificación del T. (Tumor)

un tumor de bajo grado, con un comportamiento biológico de baja agresividad. Por el contrario, una suma de 8, 9 o 10 traduce una neoplasia altamente agresiva. El grado del tumor se correlaciona directamente con la posibilidad de diseminación extraprostática y con la sobrevida (**figura 6**).<sup>37,38</sup>

## ■ ESTADIOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los dos sistemas más ampliamente aceptados son el de la AJCC-TNM, que incluye resultados de estudios radiológicos y el de la Asociación Americana de Urología.<sup>39</sup>

### ETAPIFICACIÓN AJCC-TNM (2002)

#### Tumor primario (T) (Figura 7)

- Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: No existe evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor no aparente clínicamente, no palpable ni visible por imagen.
- T1a: Hallazgo histológico incidental de tumor en  $\leq 5\%$  del tejido resecado.
- T1b: Hallazgo histológico incidental de tumor en  $> 5\%$  del tejido resecado.

- T1c: Tumor identificado por biopsia con aguja, debido a elevación del PSA.  
T2: Tumor confinado a la próstata.\*  
T2a: El tumor involucra 50% de un lóbulo o menos.  
T2b: El tumor involucra > 50% de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.  
T2c: El tumor involucra ambos lóbulos.  
T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.\*\*  
T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).  
T3b: El tumor invade vesícula(s) seminal(es).  
T4: Tumor fijo a, o que invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: Cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica.  
T4a: Involucro del cuello vesical, esfínter externo o recto.  
T4b: Involucro de músculos elevadores o tumor fijo a la pared pélvica.

\* El tumor hallado por aspiración con aguja en uno o ambos lóbulos; pero que no es palpable ni visible en estudios de imagen, se clasifica como T1c.

\*\* La invasión dentro del ápex prostático o dentro (pero no más allá) de la cápsula se considera T2 y no T3.

#### Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: Los ganglios linfáticos regionales no son evaluables.  
N0: No evidencia de metástasis en los ganglios regionales.  
N1: Metástasis en los ganglios regionales.

*Nota:* Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis verdadera, que esencialmente son los de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes e incluyen: pélvicos sin otra especificación, hipogástricos, obturadores, ilíacos externos y sacros (sacros laterales, sacros y del promontorio). El involucro de ganglios linfáticos fuera de la pelvis verdadera (aórticos, ilíacos comunes, inguinales superficiales y profundos, retroperitoneales, cervicales y escalenos) se considera como M1a.

#### Metástasis distantes (M)

- MX: Metástasis distantes no evaluables. (No valorables por ninguna modalidad)

- M0: No evidencia de metástasis distantes.  
M1: Metástasis distantes.  
M1a: Metástasis ganglionares no regionales.  
M1b: Metástasis ósea(s).  
M1c: Otro(s) sitio(s) con o sin metástasis óseas.

*Nota:* Cuando hay más de un sitio con metástasis, se considera más avanzada y se usa la categoría pM1c.

#### Grado histopatológico (G)

- GX: El grado no puede ser evaluado.  
G1: Bien diferenciado (ligera anaplasia) (Gleason 2-4).  
G2: Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).  
G3-4: Poco diferenciado o dediferenciado (marcada anaplasia) (Gleason 7-10).

Etapa I: T1a, N0, M0, G1

Etapa II: T1a, N0, M0, G2, Gleason 3-4

T1b, N0, M0, cualquier G

T1c, N0, M0, cualquier G

T1, N0, M0, cualquier G

T2, N0, M0, cualquier G

Etapa III: T3, N0, M0, cualquier G

Etapa IV: T4, N0, M0, cualquier G

Cualquier T, N1, M0, cualquier G

Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G<sup>39</sup>

#### SISTEMA DE ETAPIFICACIÓN DE JEWETT<sup>40</sup>

##### Etapa A

Tumor no detectable clínicamente, confinado a la próstata como hallazgo incidental en una cirugía prostática.

- Subetapa A1: Bien diferenciado, con compromiso focal, usualmente dejado sin tratamiento.
- Subetapa A2: Moderadamente o poco diferenciado o involucro multifocal dentro de la glándula.

##### Etapa B

Tumor confinado a la glándula prostática.

- Subetapa B0: No palpable, detectado por elevación del PSA
- Subetapa B1: Un solo nódulo en un lóbulo de la próstata

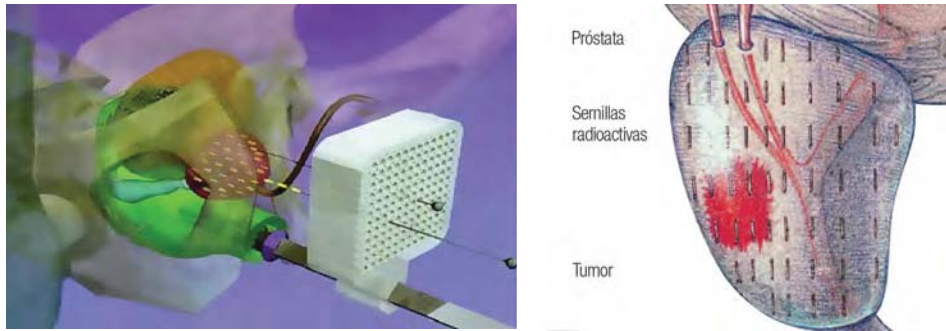


Figura 8. Braquiterapia.

- Subetapa B2: Compromiso extenso de un lóbulo o involucro de ambos lóbulos

#### Etapa C

Tumor clínicamente localizado al área periprostática, con extensión a través de la cápsula prostática. Las vesículas seminales pueden estar involucradas.

- Subetapa C1: Clínicamente extensión extracapsular
- Subetapa C2: Tumor extracapsular que origina dificultad para la salida de orina u obstrucción ureteral

#### Etapa D

La etapa D es enfermedad metastásica.

- Subetapa D0: Enfermedad clínicamente confinada a la próstata; pero con títulos persistentemente elevados de la enzima fosfatasa ácida sérica.
- Subetapa D1: Involucro de ganglios linfáticos regionales únicamente.
- Subetapa D2: Metástasis a ganglios linfáticos distantes, hueso y/o víscera(s).
- Subetapa D3: Pacientes con cáncer de próstata quienes han recaído después de una terapia endocrina adecuada.<sup>40</sup>

## ■ TRATAMIENTO

### CIRUGÍA

El tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata se encuentran en función directa de la etapa en el momento del diagnóstico. Para la enfermedad temprana, la etapificación utilizando la determinación del PSA, examen digital-rectal, ultrasonido transrectal e idealmente la resonancia magnética endorrectal son de gran utilidad para determinar la localización del tumor, la presencia o no de factores pronóstico adversos como

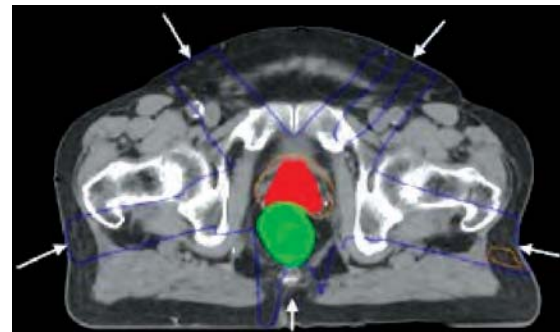


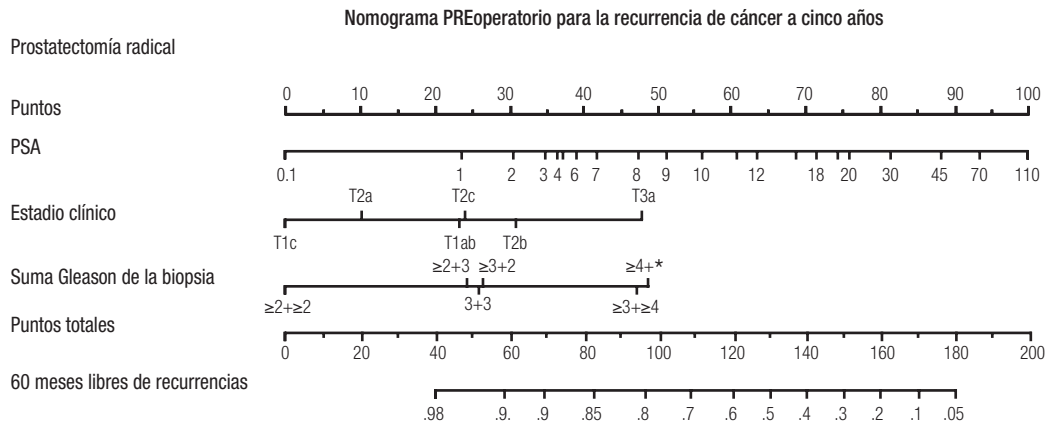
Figura 9. Radioterapia conformacional.

son la invasión extraprostática de las vesículas seminales y/o las metástasis ganglionares. Estos factores, además del grado de diferenciación histológico de Gleason, nos ayudan a discernir qué pacientes pueden ser candidatos a prostatectomía radical y los posibles resultados de la misma. Actualmente, los mejores candidatos para prostatectomía radical son pacientes con una expectativa de vida de 10 años o más, con tumor no palpable, de grado bajo o intermedio en la escala de Gleason, confinado a la próstata.<sup>41-48</sup>

### RADIOTERAPIA

El tratamiento más adecuado para el cáncer confinado a la próstata, aún es motivo de controversia. Para pacientes con enfermedad temprana, de bajo riesgo, los resultados con radioterapia externa, radioterapia conformacional tridimensional, braquiterapia o prostatectomía radical han sido similares en la mayoría de la series, con seguimiento hasta de 15 años o mayor.

Los mejores candidatos son aquellos pacientes con tumores T1, T2a, bien o moderadamente diferenciados (Gleason < 7), sin metástasis ganglionares y con nivel sérico de PSA menor de 15 ng/mL. Para pacientes mayores de 65 años, constituye la mejor opción terapéutica (figura 8). En pacientes con tumores localmente avanzados se prefiere la radioterapia conformacional (figura 9) o la radioterapia externa



Instrucciones para los médicos: localice el APE del paciente en el eje respectivo. Proyecte una línea hacia arriba que cruce con el eje de los Puntos sobre la recurrencia que recibe el paciente en función de su nivel de APE. Repita este proceso para los ejes Estadío clínico y Suma Gleason de la biopsia; en cada caso, trace una línea hasta el eje de Puntos. Sume los puntos obtenidos por cada predictor y ubique este resultado en el eje de Puntos Totales, de la que trace

una línea hacia abajo para localizar la probabilidad libre de recurrencia en 60 meses para este paciente, asumiendo que no muera antes por otra razón.

NOTA: Este nomograma no es aplicable en hombres quienes no sean candidatos a prostatectomía radical por cualquier medio. Usted puede usar este instrumento sólo en hombres quienes han sido seleccionados a prostatectomía radical como tratamiento a su cáncer de próstata.

Instrucciones hacia el paciente: "Sr. X; si consideramos a 100 hombres como usted, podríamos esperar entre < porcentaje de predicción del nomograma - 10%> a < porcentaje de predicción + 10%> para permanecer libre de enfermedad por 5 años después de su prostatectomía radical. Su recurrencia superados los 5 años, es muy rara"

Kattlian MW et al: JNCI 1998;90:766-771.

**Figura 10.** Nomograma para predecir en forma preoperatoria la recurrencia del cáncer de próstata a cinco años.<sup>83</sup>

con dosis mayores a las convencionales, combinada con bloqueo androgénico total. Finalmente, la braquiterapia ofrece una atractiva alternativa en enfermedad temprana, ya que se puede administrar en una sola sesión en paciente ambulatorio, con riesgo de morbilidad menor que con radioterapia externa y/o conformacional y es aconsejable para pacientes que no sean candidatos a prostatectomía radical.<sup>49-52</sup>

#### TERAPIA HORMONAL

La primera evidencia de que el cáncer de próstata es un tumor hormonosensible, fue publicada por Huggins y cols., en 1941. Ellos demostraron respuesta en el tumor y sus metástasis, así como una disminución de los niveles séricos de fosfatasa ácida después de orquiectomía bilateral o de la administración de estrógenos.<sup>53,54</sup>

Actualmente, la castración quirúrgica o médica con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, combinados con antiandrogénos no esteroideos como la flutamida y bicalutamida, es el tratamiento de elección para pacientes que debutan con enfermedad metastásica. En pacientes con enfermedad más temprana considerados candidatos a prostatectomía radical. Aún está en debate quiénes son candidatos a

hormonoterapia neoadyuvante, ya que a pesar de influir en los límites quirúrgicos, no se ha observado beneficio en sobrevida ni en intervalo libre de enfermedad.<sup>55-57</sup>

El papel de la terapia hormonal adyuvante temprana en pacientes con riesgo de recurrencia ante factores pronóstico posoperatorios adversos a pesar de tener ganglios negativos, o en casos con ganglios positivos, no ha sido establecida fehacientemente y no hay estudios randomizados que fundamenten una mejoría en la supervivencia al utilizar terapia hormonal temprana o hasta el momento de la elevación del PSA.<sup>57,58</sup>

Algunos estudios han sugerido beneficio en pacientes con tumores de alto grado con ganglios positivos y localmente avanzados, utilizando bloqueo androgénico concomitante con radioterapia externa. El uso de este tipo de bloqueo con braquiterapia no ha demostrado mejorar los resultados.<sup>59-61</sup>

Para pacientes con enfermedad avanzada, la información disponible sugiere que la supresión androgénica temprana, reduce la progresión de la enfermedad y las complicaciones asociadas a ésta, además de proveer de un modesto pero significativo beneficio en la supervivencia global a 10 años.<sup>62</sup> En casos de enfermedad metastásica, una opción viable es la supresión androgénica intermitente.



Este concepto fue introducido en la práctica clínica por Klotz y cols. En 1986 y fue seguido por estudios a nivel celular y en animales de experimentación. Al mantener clonas hormonosensibles con la terapia intermitente, podría prevenirse la ocupación del tumor por células resistentes, manteniendo así la hormonodependencia del tumor por periodos prolongados.<sup>63-66</sup>

### ■ QUIMIOTERAPIA

En pacientes con cáncer de próstata avanzado, durante algún momento de su evolución la enfermedad llega a ser resistente a la terapia hormonal. Es entonces cuando surge la necesidad de otra alternativa terapéutica eficaz. Durante muchos años se intentó mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes utilizando quimioterapia paliativa. Fue hasta 1996 en que se demostró un beneficio con esta modalidad terapéutica, utilizando la combinación de mitoxantrona-prednisona. Desde entonces ésta fue considerada como la primera línea de quimioterapia para cáncer de próstata avanzado refractario a terapia hormonal. Recientemente, se han mejorado los resultados utilizando docetaxel combinado con prednisona o con fosfato de estramustina y se ha propuesto como primera línea una combinación que contenga docetaxel.<sup>67-79</sup>

### ■ NOMOGRAMAS

En la actualidad, el grupo de Urología del Memorial Sloan Kettering Cancer Center en Nueva York, ha estado desarrollando una serie de tablas logarítmicas que predicen con alta precisión la posibilidad de recaída, invasión extraprostática, ganglios positivos, malignidad en función del nivel del PSA, etc., en pacientes con enfermedad prostática.

Estas tablas predictivas llamadas nomogramas cada vez ganan más aceptación en la comunidad médica urológica y oncológica. Desafortunadamente muchos nomogramas se basan en resultados de estudios retrospectivos y actualmente se están realizando estudios prospectivos para definir su valor real. (Figura 10).<sup>80-84</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. *Cancer Statistics, CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
2. Tapia-Conyer R, Macías-Martínez CG, Kuri-Morales P y cols. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. JGH Editores. México, 1999.
3. Barroso E, Rendón J, Medina R y cols. Registro Nacional del Cáncer. Estado Actual y Perspectivas. *Rev INC*: 32(3-4) 986:190-203.
4. Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ and Scardino PT. Prostate Cancer. In Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. Eds., *Clinical Oncology*, Second Ed Churchill Livingstone, 2000:1825.
5. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742-6.
6. Watanabe M, Imai H, Suimazaki J et al. Microsatellite instability in human prostate cancer. *Br J Cancer* 1995;72:562-4.

7. Cunningham JM, Shan A, Wick MJ et al. Allelic imbalance and microsatellite instability in prostate adenocarcinoma. *Cancer Res* 1996;56:4475-82.
8. Barret-Connor E, Garland C, McPhillips JB et al. A prospective population based study of androstenedione, estrogens and prostate cancer. *Cancer Res* 1990;50:169-73.
9. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA et al. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887-9.
10. Coetzee GA, Ross RK. Re. Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:872-3.
11. Field AE, Colditz GA, Willett WC et al. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle aged men. *J Endocrinol Metab* 1994;79:1310-4.
12. Spitz MR, Currier RD, Fueguer JJ et al. Familial patterns of prostate cancer: A case control analysis. *J Urol* 1991;146:1305-7.
13. Steinberg GD, Carter BS, Beatty TH et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47.
14. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: A case-control study. *Prostate* 1990;17:189-206.
15. Bosland MD. The etiopathogenesis of prostatic cancer with special reference to environmental factors. *Adv Cancer Res* 1988;51:1-6.
16. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM et al. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer. Results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990;50:6836-40.
17. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1987;39:5101-5.
18. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993;269:873-7.
19. John EM, Whittemore AS, Wu AH et al. Vasectomy and prostate cancer: Results from a multiethnic case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:662-9.
20. Gerber GS, Thompson IM, Thisted R et al. Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA* 1993;269:61-64.
21. Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F et al. Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *J Urol* 1994;152:1737-1740.
22. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-68.
23. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548-552.
24. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW et al. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(1):5-12.
25. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:1837-1839.
26. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1506-1509.
27. Jacobson JO. Can Screening for Early Stage Prostate Cancer be Rationalized? In Hematology/Oncology Clinics of North America 1996;10(3):549-564.
28. Cookson MS. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol Urol* 2000;4:93-98.
29. Dashengari F, Taylor GD, Miller GJ et al. Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies. *Urology* 1995;45:604-609.
30. Kojima Y, Nonomura N, Nose T et al. Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2000;37:675-679.
31. Orozco R, O'Dowd G, Kunnel B et al. Observations on pathology trends in 62,537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. *Urology* 1998;51:186-195.
32. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for cancer. *Semin Urol Oncol* 1999;17:187-198.
33. Chan TY, Epstein JI. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology* 1999;53:351-355.
34. Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489-1495.
35. Helpap B, Bonkhoff H, Cockett A et al. Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma. *Pathologica* 1997;89:288-300.
36. Cheng L, Shan A, Cheville JC et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: A premalignant lesion? *Cancer Res* 1998;58:389-391.
37. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
38. Gleason DF. Histologic Grading of Prostate Cancer. A Perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-279.
39. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002:309-316.
40. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1975;2(1):105-24.

41. Thompson IM, Zeidman EJ. Extended follow-up of Stage A1 carcinoma of the prostate. *Urology* 1989;33:455-8.
42. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.* A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:131-8.
43. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.* A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:293-302.
44. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA *et al.* Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66:1225-33.
45. Middleton RG, Smith JA Jr, Melzer RB *et al.* Patient survival and local recurrence rate following radical prostatectomy for prostatic carcinoma. *J Urol* 1986;136:422-4.
46. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: Definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;149:1040-5.
47. Epstein JI, Pizov G, Steinberg GD *et al.* Correlation of prostate cancer nuclear deoxyribonucleic acid, size, shape, and Gleason grade with pathologic stage at radical prostatectomy. *J Urol* 1992;148:87-92.
48. Nadler RB, Andriole GL. Who is best benefited by radical prostatectomy? In *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1996;10(3):581-593.
49. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC *et al.* The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: An analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):287-92.
50. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H *et al.* Does Brachithery have a role in the treatment of prostate cancer? In *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1996;10(3):653-673.
51. 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.
52. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC *et al.* Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy vs. transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517-522.
53. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
54. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies in prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-223.
55. Schulman CC, DeBruyne FMJ, Foster G *et al.* 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:706-713.
56. Soloway M, Sharifi R, Wajsbman Z *et al.* Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical B2(T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995;154:424-428.
57. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M *et al.* Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001;58:146-151.
58. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberg MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001;166:508-516.
59. Bolla M, Gonzalez D, Warde P *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
60. Granfors T, Modig H, Damber JE *et al.* Combined orchiectomy and external radiotherapy vs. radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:2030-2034.
61. Potters L, Torre T, Ashley R *et al.* Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1187-1192.
62. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Accessed on line November 16, 2005.
63. Rennie PS, Bruhovsky N, Coldman AJ. Loss of androgen dependence is associated with an increase in tumorigenic stem cells and resistance to cell-death genes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:843-7.
64. Bladou F, Vesella RL, Buhler KR. Cell proliferation and apoptosis during prostatic tumor xenograft involution and regrowth after castration. *Int J Cancer* 1996;67:785-90.
65. Sato N, Gleave ME, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression delays time to androgen-independent progression in the LN CaP prostate tumor model. *J Urol* 1995;153:282a.
66. Akakura K, Bruhovsky N, Goldenberg SL *et al.* Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;71:2782-90.
67. Slack NH, Murphy GP. A Decade of experience with chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 1983;XXI(1):1-7.
68. Yagoda A. Proceedings: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1973;32(5):1131-40.
69. Flocks RH. Carcinoma of the prostate. *J Urol* 1969;101:741-9.
70. Schmidt JD. Chemotherapy of hormone-resistant stage D prostatic cancer. *J Urol* 1980;123:797-805.
71. Slack NH, Mittelman A, Brady MF, Murphy GP and investigators in National Prostatic Cancer Project. The importance of the stable category for chemotherapy treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer* 1980;46:2393-402.
72. Schmidt JD *et al.* Chemotherapy of advanced prostatic cancer, evaluation of response parameters. *Urology* 1976;7(6):602-10.
73. Slack NH, Brady MF, Murphy GP and Investigators in National Prostatic Cancer Project. A re-examination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1984;54(3):564-74.
74. Loening SA *et al.* Comparison of estramustine phosphatase (Emcyt), metotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1983;129(5):1001-6.
75. Torti FM, Karter SK. The chemotherapy of prostatic adenocarcinoma. *An Intern Med* 1980;92(5):681-9.
76. Mellinger GT. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(5):1011-7.
77. Tannock I, Osoba D, Stockler MR *et al.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764.
78. Tannock IF, deWit R, Berry WR *et al.* Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
79. Petrilak DP, Tangen CM, Hussain MHA *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
80. Graefen M, Makoto O, Karakiewicz PI *et al.* Assessment of the enhancement in Predictive Accuracy Provided by Systematic Biopsy in Predicting Outcome for Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2004;171(1):200-203.
81. Makoto O, Kattan MW, Hideshige K *et al.* Predicting the Presence and Side of Extracapsular Extension: A Nomogram for Staging Prostate Cancer. *J Urol* 2004;171(5):1844-1849.
82. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA *et al.* Pretreatment Nomogram for Predicting the Outcome of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3352-3359.
83. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA *et al.* Pretreatment Nomogram That Predicts 5-Year Probability of Metastasis Following Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4568-4571.
84. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I *et al.* Validation Study of the Accuracy of a Postoperative Nomogram for Recurrence after Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer