

## **UROLOGÍA ONCOLÓGICA**

*Dra. Carolina Barciocco* \*\*\*

*Dr. Mariano Brzezinski* \*\*

*DrHernanCutuli* \*\*\*

*Dra Natalia Gandur*\*\*\*

*Dr. Ricardo Nardone*\*\*

*Dr Federico Ortiz* \*\*

*Dr Carlos Sallum*\*\*\*\*

*Dr Gonzalo Taetti*\*\*\*

*Dr. ChiLiangTsou*\*\*

*Prof. Dr. Héctor Malagrino*\*

\* Jefe División Urología. Área Quirúrgica

\*\* Médico Departamento Urología. Área Quirúrgica

\*\*\* Médica Departamento Clínica Oncológica. Área Médica

\*\*\*\* Médico del Departamento de Radioterapia

### **❖ CANCER DE PROSTATA**

*Dr. Ricardo Nardone*\*\*

*Dra. Carolina Barciocco* \*\*\*

*Dr. Mariano Brzezinski* \*\*

*Dr Federico Ortiz* \*\*

*Dr Gonzalo Taetti*\*\*\*

*Dr. Chi LiangTsou*\*\*

*Dr Carlos Sallum*\*\*\*\*

*Prof. Dr. Héctor Malagrino*\*

\* Jefe División Urología. Área Quirúrgica

\*\* Médico Departamento Urología. Área Quirúrgica

\*\*\* Médica Departamento Clínica Oncológica. Área Médica

\*\*\*\* Medico del Departamento de Radioterapia

### **• EPIDEMIOLOGÍA**

#### **➤ Prevalencia**

El cancer de próstata es el cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres. En USA cerca de 240.000 hombres son diagnosticados anualmente de cáncer

de próstata, y cerca del 80% se presentan con enfermedad localizada. Aproximadamente 1 de 7 hombres en USA serán diagnosticados con cáncer de próstata a lo largo de su vida y cerca del 2,8% morirán por esta enfermedad. La edad media de diagnóstico son los 67 años.

### ➤ Screening

Se denomina screening a la detección presintomática del cáncer de próstata en pacientes que de otra manera no hubieran tenido ningún motivo para realizar una consulta médica.

Desde la introducción de los estudios de detección temprana (screening) del cáncer de próstata mediante el PSA (Antígeno Prostático Específico) a fines de los años '80, se ha producido un aumento de la incidencia del 70%, y una reducción en la mortalidad cercana al 40%, según estadísticas del 2008 extrapoladas con los datos obtenidos en 1990 en USA. También se ha observado una disminución del 75% de las metástasis en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los estudios han fallado al tratar de relacionar la detección sistemática temprana por el uso del PSA y la reducción de la mortalidad. Más aún, estos resultados no se han podido extrapolar a otros países, por lo cual se recomienda prudencia en su evaluación. No se recomienda screening poblacional organizado mediante PSA en los pacientes asintomáticos, por la posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento consecuente. La posibilidad de sobrediagnóstico mediante el screening se estima entre 23- 42% en EE.UU. **La intención de limitar el screening, no es eliminarlo, sino disminuir los riesgos de su uso.**

La detección temprana del cáncer de próstata mediante el examen urológico (tacto rectal) y el análisis de PSA conlleva el beneficio de poder realizar un tratamiento también temprano y potencialmente curativo, pero la secuencia diagnóstica, con biopsia prostática para certificar el diagnóstico y las terapéuticas radicales subsiguientes (prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia), tienen riesgos significativos y secuelas que afectan la calidad de vida. Los riesgos son tanto psíquicos como físicos: la ansiedad por el posible resultado del PSA, las complicaciones de la biopsia y las secuelas prevalentes y permanentes de la prostatectomía radical o de la radioterapia. Realizar el control cada dos años, en lugar de anualmente, reduce los falsos positivos y los riesgos de sobrediagnóstico y sobretratamiento, conservando los beneficios de la detección temprana. Se considera que con un PSA de 1 o menos de 1 ng/ml en los pacientes jóvenes, y de 3 o menos de 3 ng/ml en los pacientes mayores de 70 años, los mismos pueden ser controlados cada 2 años o, inclusive, cada 4 (nivel de evidencia B). De todos los pacientes asintomáticos que concurren a la consulta solicitando ser estudiados, aquellos de 40 a 55 años con antecedentes familiares de riesgo (consanguíneos con cáncer de próstata), los de 55 a 69 años y los mayores de 70 años sin comorbilidades significativas que limiten su expectativa de vida, serán instruidos por el especialista sobre los

riesgos y beneficios de realizar estudios de detección temprana del cáncer de próstata, con la finalidad de poder tomar una decisión compartida e informada médico-paciente (nivel de evidencia B). No se recomienda la detección en los pacientes menores de 55 años de edad (nivel de evidencia C), por considerar que los riesgos superan a los beneficios, aunque existen algunas evidencias de que obtener un PSA basal tiene un alto valor predictivo en el futuro. No se recomienda la detección en los pacientes mayores de 70 años (nivel de evidencia C) que no superen los 10 años de expectativa de vida por comorbilidades severas, por ser más perjudicial que beneficiosa. Con una expectativa de vida superior, se les plantearán los pros y los contras de la detección para llegar a una decisión informada. A todos los pacientes que una vez adecuadamente informados soliciten la evaluación urológica, se les realizará un tacto digital rectal y la determinación del PSA.

#### ➤ **Tacto rectal realizado por el urólogo**

En todos los estudios analizados el PSA se utilizó como elemento primario de detección, considerando el tacto rectal (TR) como un elemento secundario de diagnóstico, al igual que otros marcadores o variantes de PSA. Si el TR es sospechoso de neoplasia, cualquiera sea el valor del PSA se debe realizar una biopsia prostática transrectal ecodirigida (Ecografía Prostática Transrectal) y randomizada, recomendándose realizar no menos de 12 tomas (*Ver Biopsia*). Si el TR es no sospechoso de neoplasia, el curso a seguir depende del valor del PSA ajustado por edad, velocidad y volumen.

#### ➤ **PSA**

El valor de corte para la sospecha de un cáncer de próstata ha sido de 4 ng/ml de manera estándar. Valores de corte de 2.5 a 4 tienen un 80% de falsos positivos. El PSA tiene variaciones fisiológicas de hasta un 20% y otras por edad, raza, BMI (Body Mass Index) y volumen prostático. Sin embargo, de cada 1.000 pacientes 100 a 120 (10-12%) presentan un PSA elevado y el 90% de ellos será biopsiado (según el valor de corte utilizado en estos estudios, de 3 o 4 ng/ml) y de aquellos con biopsia positiva, una mayoría será tratado (posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento). Pacientes con valores de PSA basal de 1 ng/ml o menor seguidos durante 25 años tienen una incidencia de metástasis del 0.5% y una mortalidad del 0.2%. Como elemento para facilitar al paciente la comprensión del tema, la ASCO (American Society of Clinical Oncology) tiene un instrumento de ayuda (AID) donde plantea las siguientes observaciones: deben sopesarse los beneficios frente a los riesgos de la detección, que puede tener un profundo impacto en la vida del paciente. El principal beneficio para algunos pacientes es la detección y tratamiento temprano de cánceres de próstata agresivo, cuando el tratamiento es más efectivo. El principal riesgo para algunos pacientes es que la detección puede llevar a más estudios invasivos y tratamientos con efectos secundarios que podrían haber sido innecesarios. Un PSA elevado no significa necesariamente

la existencia de un cáncer de próstata, pudiendo estar elevado por otras razones. Cuanto más alto es el PSA mayor es el riesgo de cáncer de próstata. Cuanto más bajo es el PSA, menor es el riesgo de cáncer de próstata, pero no lo descarta. En realidad, no hay ningún valor de PSA que garantice la ausencia de cáncer de próstata. Si el PSA es sospechoso de cáncer, luego de confirmar los valores de laboratorio deberán tenerse en cuenta otros factores, como edad, historia familiar, raza y síntomas urinarios, para indicar una biopsia de próstata, y si ésta fuera positiva para cáncer de próstata, enfrentar posibles tratamientos y sus consecuencias. Si el PSA es igual o menor a 1 ng/ml, se considera que el paciente puede ser controlado cada 2 años con tacto rectal y PSA. Si el PSA se encuentra entre 1 y 4 ng/ml, el paciente es controlado anualmente con tacto rectal y PSA. Si el PSA se encuentra entre 4 y 10 ng/ml, se recomienda obtener el índice de PSA (PSA libre sobre PSA total x 100), a fin de disminuir la indicación de biopsias. Si el índice es igual o mayor a 18%, es conveniente que el paciente sea controlado cada 6 meses con tacto rectal y PSA.

*Existen tres posibilidades ante un PSA elevado:*

**No hacer nada.** Si posteriormente se detecta un cáncer de próstata, éste puede ser de lento desarrollo y no ocasionar problemas, especialmente en personas de edad avanzada o con comorbilidades significativas. O puede ser un cáncer más agresivo y causar importantes problemas de salud. Algunos tumores pueden ocasionar también serios problemas y aún la muerte, a pesar de ser detectados y tratados tempranamente.

**Repetir el PSA.** Si baja, es un buen signo, si no, sigue en la misma situación.

**Realizar la biopsia prostática.** Previo a la biopsia prostática se pueden realizar estudios sanguíneos como el 4Kscore que es una determinación en sangre que permite seleccionar mejor a los pacientes a los que se les debe realizar biopsia de próstata. También en algunos países a todos los pacientes previo a una biopsia de próstata se les indica una resonancia magnética de próstata multiparamétrica y de acuerdo a los resultados de la misma se procederá a realizar la biopsia.

#### ➤ **Prevención**

El Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) fue diseñado para evaluar la efectividad del finasteride en reducir la detección de cáncer de próstata en hombres con bajo riesgo de enfermedad (PSA < 3). El cáncer de próstata fue detectado por biopsia (incluida al fin del estudio). Finasteride redujo el riesgo relativo total de cáncer de próstata en un 25%.

El estudio Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) con resultados similares.

No se recomienda vitamina E o Selenio.

### ➤ **Biopsia prostática**

En realidad, no hay ningún valor de PSA que nos indique con certeza la necesidad de realizar una biopsia de próstata. El valor predictivo positivo de una biopsia indicada por un PSA elevado es bajo, menor al 30%. El beneficio de la biopsia es la posibilidad de descartar un cáncer de próstata o identificar uno de alto riesgo. El riesgo de la biopsia es la identificación de un cáncer de próstata de bajo riesgo, que probablemente no ocasione problemas de salud durante todo el curso de la vida. No todos los cánceres de bajo riesgo deben ser automáticamente tratados y la vigilancia activa puede ser una opción razonable, aunque su valor definitivo aún no ha sido demostrado. La biopsia de próstata es un procedimiento generalmente seguro, pero puede ocasionar fiebre e infección severa con hospitalización en algunos pacientes, sangrado en la orina y esperma, o dificultad miccional. Por estas razones, los riesgos de sobrediagnóstico y sobretratamiento y los propios del procedimiento, es que se recomienda en los pacientes mayores de 70 años utilizar valores más altos (10 ng/ml) como disparadores de la indicación de biopsia. Si el índice es menor a 18%, se indica una biopsia transrectal, ecodirigida (Ecografía Prostática Transrectal) y randomizada, recomendándose realizar no menos de 12 tomas. Si el PSA es mayor a 10 ng/ml, se realiza siempre una biopsia, ecodirigida y randomizada, recomendándose realizar no menos de 12 tomas.

Si el tacto rectal es sospechoso de neoplasia, cualquiera sea el valor del PSA se debe realizar una biopsia prostática transrectal, ecodirigida y randomizada, recomendándose no realizar menos de 12 tomas. Si el resultado de la biopsia es positivo, el paciente se estadia a los fines de determinar la extensión de la enfermedad. Si el resultado de la biopsia es sospechoso de neoplasia, ASAP (Proliferación Microacinar Atípica), PIN (Neoplasia Intraepitelial) de alto grado multifocal, se recomienda realizar una nueva biopsia a los 3 meses. Si el resultado de la biopsia es negativo, el paciente es controlado cada 6 meses con TR y PSA. Ante una primera biopsia negativa, con no menos de 12 tomas, y si el PSA continúa elevado o el TR es sospechoso, se indicará una segunda biopsia, a los 6 meses. Esta segunda biopsia, a criterio del urólogo, podrá ser a saturación (24 a 28 tomas) y, de ser factible, orientada por resonancia magnética multiparamétrica.

No se recomienda la resonancia magnética de próstata con fusión en la biopsia inicial en la actualidad. Si se debe utilizar cuando el paciente tiene una biopsia negativa previa.

Uno de los factores determinantes en el cáncer de próstata y su tratamiento primario es la expectativa de vida, particularmente cuando se considera vigilancia activa u observación.

### ➤ **Estratificación de riesgo**

Durante años se utilizó un esquema de riesgo utilizando el tacto rectal, PSA y grado de Gleason.

Una nueva gradación del cáncer de próstata fue presentada en el año 2014 por la ISUP. Se presentaron cambios en la asignación de grados de Gleason basados en la patología. El nuevo sistema asigna grupos de grado de Gleason de 1 a 5. Esta estratificación fue validada en dos grupos separados y ambos estudios concluyen que esta clasificación en grupos permite predecir el riesgo de recurrencia luego de tratamiento primario (13,14)

### ➤ **Nomogramas**

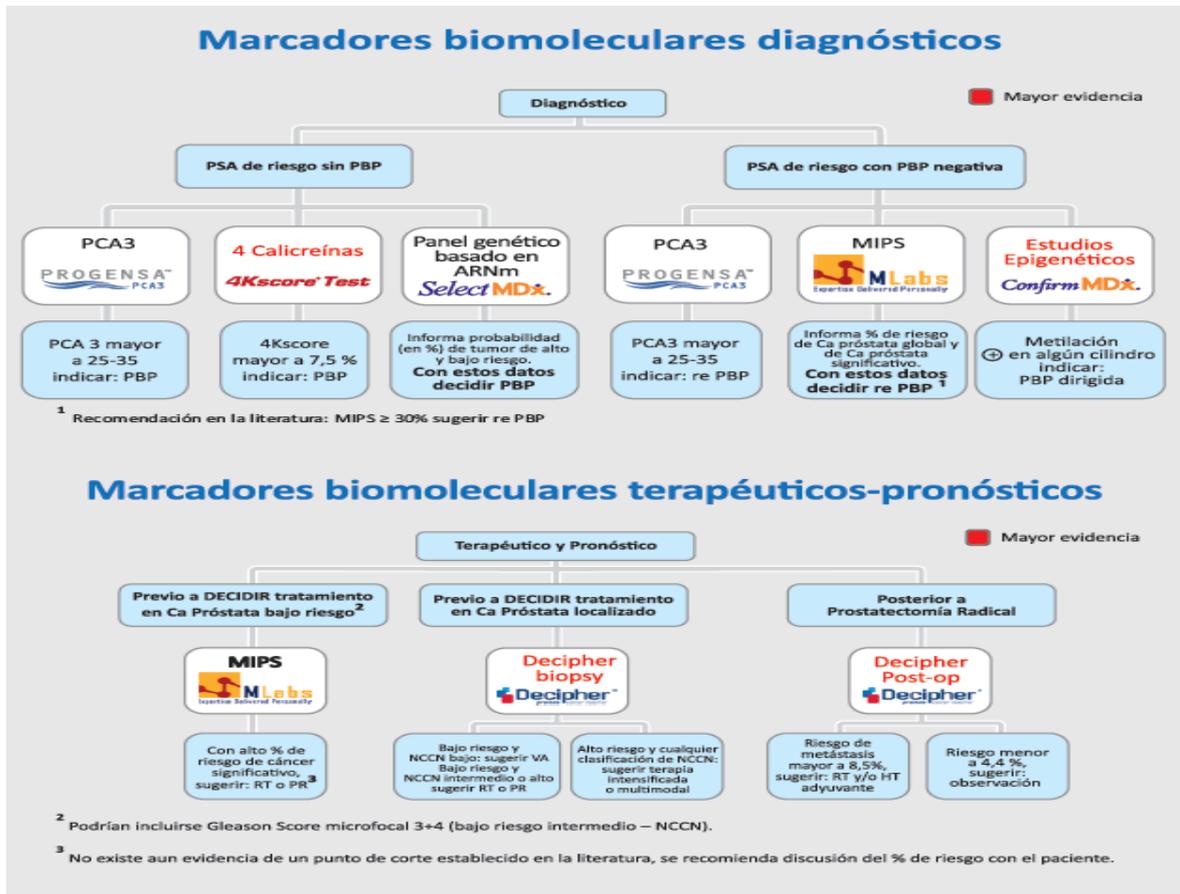
Es un instrumento predictivo que toma variables que permite hacer una predicción de resultados. El primero ampliamente utilizado para pacientes con cáncer de próstata localizado fueron las tablas de Partin. Ninguno de los actuales modelos predice con total seguridad, y solo algunos predicen metástasis y mortalidad cáncer específica. Se recomienda que los grupos de riesgo se utilicen para comenzar la discusión de opciones para el tratamiento de cáncer de próstata clínicamente localizado y que los nomogramas ser usados para dar información adicional e individual.

### ➤ **Estudios moleculares**

La medicina personalizada o de precisión es una meta en el cáncer de próstata. La siguiente es una lista de biomarcadores más utilizados en cáncer de próstata en diagnóstico y terapéuticos.

### ➤ **Historia familiar y mutaciones del ADN**

Datos recientes informan que los pacientes con cáncer de próstata pueden tener mutaciones en varios genes. La frecuencia de estas mutaciones genéticas tiene importancia para el consejo genético de estas familias. Se recomienda durante la historia clínica sobre antecedentes personales y familiares de cáncer para referirlos a evaluación genética. Se sugiere por datos que pacientes con cáncer de próstata que tienen mutación de *BRCA1/2* tienen riesgo incrementado de progresión a terapia local y disminución de sobrevida.



### ➤ Diagnóstico inicial

La sospecha inicial de cáncer de próstata está basada en un tacto rectal anormal o elevación de PSA. El diagnóstico definitivo requiere la biopsia de próstata la cual se realiza por punción de la próstata con guía ecográfica. Se recomienda un mínimo de 12 tomas. el estudio del material enviado se debe informar con grado de Gleason y la categoría de riesgo presentada por la ISUP. Las categorías de riesgo de ISUP son las siguientes: grupo 1 score de Gleason 6; grupo 2 score de Gleason 7 (3+4); grupo 3 score de Gleason 7 (4+3); grupo 4 Gleason 8 (4+4); grupo 5 Gleason 9-10. Muchos expertos creen que los grupos de grados de Gleason permitirán entender el verdadero nivel de riesgo de los pacientes y evitar el sobre tratamiento.

Se debe estadificar al paciente según estadio TNM 2010.

### ● ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Ante una biopsia positiva, y luego de la estadificación para determinar la condición de cáncer localizado, se enfrentarán nuevas decisiones por parte del

médico y del paciente: tratamiento radical, que puede salvar la vida, en algunos casos, o que puede resultar un tratamiento innecesario, por tratarse de un cáncer de bajo riesgo que nunca comprometerá la vida, sufriendo sus consecuencias negativas (sobrediagnóstico y sobretratamiento), por lo que se recomienda no atar automáticamente el tratamiento inmediato al diagnóstico de cáncer de próstata, sin analizar previamente los beneficios y riesgos para cada caso en particular. En resumen, en la ecuación riesgo-beneficio de la detección temprana del cáncer de próstata, deben tenerse en cuenta: la edad del paciente y sus preferencias, el PSA basal y las comorbilidades serias que puedan afectar su expectativa de vida. Lograr obtener una decisión compartida e informada médico-paciente, en conocimiento de los riesgos y beneficios de los estudios de detección del cáncer de próstata. Prolongar los plazos de detección a fin de disminuir los falsos positivos y el riesgo de indicar biopsias innecesarias. Disminuir la indicación de las biopsias, identificando los casos particulares para elegir la cifra de PSA disparadora de la decisión. Desconectar el diagnóstico de cáncer de próstata del tratamiento inmediato en los casos de bajo riesgo, especialmente en pacientes mayores y/o con comorbilidades significativas. Posibilidad de observación en ese grupo de pacientes.

### ***Cáncer de próstata. Estratificación de riesgo***

<b>Muy bajo riesgo:</b> PSA<10, grupo grado 1, estadio T1-2 <sup>a</sup> <b>&lt;34% de cil+, cil&gt;50%, PSA densidad 0,15 ng/ml/cc.</b>
<b>Bajo riesgo:</b> PSA<10 ng/ml, grupo 1, estadio T1-T2a
<b>Riesgo intermedio favorable:</b> PSA 10<20 o grupo grado 1-2 o estadio clínico T1-T2 b-c,
<b>Riesgo intermedio desfavorable:</b> grupo grado 2 (PSA 10<20, T2b-c,) o grupo grado 3 (PSA<20)
<b>Alto riesgo:</b> PSA>20 ng/ml o grupo grado 4-5 o estadio clínico >= T3.
<b>Muy alto riesgo estadio clínico T3b-T4</b>

- **ESTADIFICACIÓN**

Una vez confirmado el diagnóstico anátomo-patológico de adenocarcinoma de la próstata, el paciente se estadifica, determinando las características del tumor primario (T), la presencia de ganglios patológicos (N) o la existencia de metástasis (M), óseas o viscerales.

- o **Tumor primario (T):** Mediante el examen digital rectal (TR), ecografía prostática transrectal (EPTR) y opcionalmente por imágenes de resonancia magnética (RM)

- **Ganglios (N):** Mediante la tomografía axial computada (TC) de abdomen y pelvis con contraste.

- **Metástasis (M)**

Óseas, mediante un centellograma óseo total. Opcionalmente TC, para el diagnóstico diferencial entre lesiones óseas benignas y malignas o RM para el diagnóstico de metástasis en la médula ósea. Cuando se sospecha la presencia de MTTTS viscerales, mediante TC u opcionalmente RM. Con estos estudios se completa la determinación del estadio TNM y de acuerdo a este se indica el tratamiento correspondiente.

- **TNM (Tumor, ganglios, metástasis)**

- **Tumor primario (T) TX**

**T0.** Tumor primario no puede ser evaluado. No hay prueba de tumor primario

**T1:** Tumor clínicamente no aparente, no palpable, ni visible mediante imágenes

**T1a:** Descubrimiento histológico incidental del tumor en  $\leq 5\%$  del tejido resecado

**T1b:** Descubrimiento histológico incidental del tumor en  $\geq 5\%$  del tejido resecado o -T1c: Tumor identificado por biopsia de aguja (por ejemplo, a causa de PSA elevado)

**T2:** Tumor confinado dentro de la próstata<sup>1</sup> o -T2a: El tumor afecta  $\leq 50\%$  de un lóbulo o -T2b: El tumor afecta  $\geq 50\%$  de un lóbulo pero no ambos lóbulos o -T2c: El tumor afecta ambos lóbulos

**T3:** El tumor se extiende a través de la cápsula prostática<sup>2</sup> o -T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) o -T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)

**T4:** El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.

- **Ganglios linfáticos regionales (N)**

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis misma, que esencialmente son los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Incluyen los siguientes grupos (la lateralidad no afecta la clasificación N): pélvico (sin especificar [NOS –not otherwise specified]), hipogástrico, obturador, ilíaco (por ejemplo, interno, externo o NOS) y sacro (lateral, presacro, el promontorio, o NOS). Los ganglios linfáticos distantes están fuera de los confines de la pelvis verdadera. Ellos pueden visualizarse con imágenes usando ecografía, TAC, IRM, o linfangiografía e incluyen:

ganglios aórticos (paraaórticos, periaórticos o lumbares), ilíaco común, inguinal (profundo), inguinal superficial (femoral), supraclavicular, cervical, escaleno y retroperitoneal (NOS). A pesar que la adenopatía se puede visualizar ocasionalmente debido a un cambio de estadificación relacionado con el “screening” de PSA, se va a encontrar que muy pocos pacientes van a presentar una enfermedad nodal, de manera que los resultados falso-positivos y falso-negativos son comunes cuando se utilizan las pruebas de imágenes. En lugar de las imágenes, generalmente se utilizan cuadros de riesgo para determinar el riesgo de un paciente en particular de presentar compromiso ganglionar. La implicación de ganglios linfáticos distantes se clasifica como M1a.

**NX:** Ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados

**N0:** No existe metástasis ganglionar linfática regional

**N1:** Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es) determinación del estadio TNM

➤ **Metástasis a distancia (M) MX**

Metástasis a distancia que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)

**M0:** No hay metástasis a distancia

**M1:** Metástasis a distancia o -M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es) o

-M1b: Hueso(s) o M1c: Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea

La correcta estadificación del paciente permite la elección del tratamiento. Para esto se debe tomar en cuenta: 1) PSA de inicio, 2) TNM, 3) score de gleason y 4) grupo de riesgo según ISUP.

• **TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIO**

Se recomienda compartir con el paciente las decisiones de tratamiento en cáncer de próstata localizado considerando la categoría de riesgo, preferencias del paciente, estado general y síntomas genitourinarios.

Antes de abocarnos al tratamiento es importante definir dos términos:

**Observación / Vigilancia activa**

✓ **Observación**

La observación se define como el monitoreo de la enfermedad con la expectativa de indicar terapia paliativa para el desarrollo de síntomas o cambios en el examen físico o el PSA que sugieran que los síntomas son inminentes. La meta de la observación es mantener la calidad de vida evitando tratamientos no curativos cuando el cáncer de próstata probablemente no cause la muerte o morbilidad significativa. La ventaja principal de la observación es evitar los efectos indeseados de una terapia de privación

hormonal (TDA). El seguimiento incluye PSA y tacto rectal cada 6 meses. Cuando los síntomas se presentan o son inminentes se indica TDA.

### ➤ **Vigilancia activa**

También denominada “watchfulwaiting”, tratamiento diferido; significa un seguimiento activo del curso de la enfermedad con la expectativa de indicar un tratamiento curativo si la enfermedad progresa. Es indicada en pacientes jóvenes con un cáncer indolente con la meta de diferir el tratamiento y sus potenciales efectos indeseados. Dado que estos pacientes tienen una larga expectativa de vida, deben ser seguidos en forma cercana y comenzar rápidamente el tratamiento si hay progresión de la enfermedad y no perder la chance de curación.

Varios estudios confirman que en los pacientes que cumplen los criterios de vigilancia activa aproximadamente dos tercios de los mismos evitan el tratamiento, y así los posibles efectos indeseados asociados al tratamiento después de 5 años de vigilancia activa.

Los pacientes que elijan vigilancia activa (VA) deben ser informados de la repetición de biopsia anual. La presencia de Gleason 7, PSA doubling time < 3 (PSADT) años y número de cilindros positivos en la re-biopsia son indicadores de incremento de riesgo de desarrollo de metástasis. Varios estudios han mostrado que el retraso de la prostatectomía radical no aumenta el riesgo de una patología adversa. La resonancia magnética multiparamétrica (RMMP) debe ser considerada como componente de la vigilancia activa.

## • **OPCIONES DE TRATAMIENTO**

### ➤ **Prostatectomía radical**

Se recomienda a pacientes jóvenes, en buen estado de salud con más de 10 años de expectativa de vida. Las vías de abordaje de la misma, abierta, aparoscópica o laparoscópica asistida por robot ofrece iguales resultados en control oncológico, continencia y función sexual.

La linfadenectomía es recomendada en pacientes con riesgo intermedio desfavorable o enfermedad de alto riesgo.

En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable o alto riesgo se debe informar que la prostatectomía radical puede ser la primera escala de tratamiento y requerir posteriormente radioterapia y/o terapia de deprivación androgénica.

### ➤ **Radioterapia externa Braquiterapia**

La misma está recomendada en cáncer de próstata localizado. Las opciones de tratamiento incluyen radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), braquiterapia de baja tasa y braquiterapia de alta tasa.

La indicación del tratamiento se debe consensuar con el paciente y el radioterapeuta. En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable o alto riesgo se debe indicar TDA durante 24 meses.

En presencia de síntomas obstructivos se debe recomendar la cirugía. Otra relativa contraindicación para braquiterapia son próstatas con un volumen mayor a 60 cc. Una RTUP previa es contraindicación absoluta de braquiterapia.

Como contraindicación relativa para ambas formas de tratamiento incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal o la radioterapia previa debido al aumento del riesgo de morbilidad relacionada al tratamiento.

La presencia de ataxia telangiectásia es una contraindicación absoluta para la radioterapia porque estos pacientes presentan mayor sensibilidad a la radiación.

### ➤ **Criocirugía**

En pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio con cáncer de próstata localizado se puede indicar la criocirugía para aquellos que no son candidatos a cirugía o radioterapia por comorbilidades y expectativa de vida > a 10 años. No se recomienda tratar próstatas que superen los 60 grs. La RTUP es una contraindicación relativa. La TDA puede ayudar en la disminución de volumen prostático y ayudar al tratamiento.

El tratamiento puede producir disfunción eréctil y también síntomas irritativos, incontinencia urinaria y obstrucción urinaria.

### ➤ **HIFU y terapia focal**

Solo recomendado como tratamiento alternativo en cáncer de próstata localizado y dentro de un estudio clínico.

La terapia focal está basada en una lesión índice localizada por RMMP. La misma puede ser tratada con crioterapia, HIFU u otra forma de técnica ablativa en un intento de disminuir la toxicidad del tratamiento. Se debe informar a los pacientes que esta forma de tratamiento carece de evidencia que respalde su eficacia

### **I) Muy bajo riesgo**

Dado los efectos indeseados del tratamiento definitivo, los hombres en este grupo con expectativa de vida menor a 10 años se les debe indicar observación cada 6 meses. Los hombres con expectativa de vida de 10-20 años se recomienda vigilancia activa.

En pacientes con expectativa de más de 20 años se recomienda vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia

### **II) Bajo riesgo**

La observación es recomendada para hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo y expectativa de vida de menos de 10 años. Si la expectativa de vida es de 10 años o más, el tratamiento inicial tiene como opciones: 1) vigilancia activa; 2) prostatectomía radical sin o con linfadenectomía, 3) RTE o braquiterapia. No se recomienda tratamiento de deprivación androgénica.

La crioterapia u otras terapias locales no se recomiendan como terapias primarias para cáncer de próstata localizado debido a la falta de datos de largo tiempo que permitan la comparación con prostatectomía radical o radioterapia

### **III) Riesgo intermedio**

Las opciones en pacientes con menos de 10 años de expectativa de vida incluyen: 1) observación, 2) radioterapia externa si o con deprivación androgénica (4-6 meses), sin o con braquiterapia, o braquiterapia sola en pacientes seleccionados con enfermedad de bajo volumen.

Los tratamientos iniciales en pacientes con más de 10 años de expectativa de vida incluyen: 1) prostatectomía radical con linfadenectomía, 2) radioterapia externa con o sin deprivación androgénica por 4 a 6 meses, y con o sin braquiterapia; y 3) braquiterapia en pacientes seleccionados con bajo volumen de enfermedad. Hay un subgrupo de pacientes para los cuales la vigilancia activa puede ser considerada (Gleason predominante 3 Gleason, 3+4 grupo 2 de riesgo, porcentaje de cilindros positivos <50).

La vigilancia activa no se recomienda en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años.

### **IV) Riesgo alto**

Los pacientes con múltiples factores adversos pueden ser movidos a la categoría de muy alto riesgo. El tratamiento preferido es la radioterapia externa en conjunción con 2 años de terapia de deprivación androgénica (TDA) en forma de neoadyuvancia, concurrente y adyuvancia por 2 años (categoría 1).

La prostatectomía radical con linfadenectomía es una opción en pacientes jóvenes y con buen estado de salud.

#### **V) Muy alto riesgo**

Se definen a los pacientes con estadio clínico T3b o T4, grado de Gleason primario 5, o más de 4 cilindros con score de Gleason 8 a 10/ Grupo Gleason 4-5. Las opciones terapéuticas para este grupo incluyen: 1) radioterapia externa y TDA por largo tiempo (categoría 1); 2) radioterapia externa más braquiterapia sin o con TDA por largo tiempo; 3) prostatectomía radical más linfadenectomía en pacientes jóvenes, saludables sin fijación del tumor a la pared pelviana; 4) TDA u observación para pacientes que no son candidatos a una terapia definitiva. Pacientes en buen estado de salud se puede considerar 6 ciclos de docetaxel luego de radioterapia externa continuando TDA.

- **MONITOREO DE LA ENFERMEDAD**

- **Pacientes en vigilancia activa**

Para pacientes que aceptaron la vigilancia activa, la forma de seguimiento incluyen PSA cada 6 meses, tacto rectal cada 12 meses y repetir la biopsia de próstata cada 12 meses. Cambios en el examen prostático o incremento del PSA indican la repetición de la biopsia.

Repetir la biopsia no se recomienda cuando la expectativa de vida es menor a 10 años o cuando el paciente se encuentra en observación.

Si la biopsia muestra Gleason 4-5, o el tumor es hallado en un mayor número de cilindros ocurre progresión.

- **Pacientes luego de tratamiento definitivo**

Para pacientes que inicialmente fueron tratados con intención curativa, la determinación de PSA debe realizarse cada 6 meses los primeros 5 años y luego anual. Para pacientes con alto riesgo de recurrencia se recomienda cada 3 meses el primer año.

El examen rectal se recomienda 1 vez por año luego de un tratamiento definitivo. Luego de radioterapia externa, la determinación con PSA cada 6 meses por 5 años y tacto rectal anual.

- **Pacientes en observación**

Evaluación con historia clínica, examen físico y PSA mas rutina de laboratorio cada 6 meses.

- **Terapia adyuvante o de salvataje luego de prostatectomía radical**

- **Terapia adyuvante**

La terapia adyuvante post prostatectomía es recomendada en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, extensión extracapsular, o invasión de vesículas seminales. Diferentes tipos de opciones deben ser consideradas si se encuentran ganglios positivos durante o luego de la prostatectomía radical. La TDA es una recomendación de categoría 1. Otra es la observación en pacientes con muy bajo riesgo y bajo riesgo (categoría 2a). La misma es categoría 2b en pacientes con riesgo intermedio, alto o muy alto riesgo. En estos últimos se recomienda radioterapia externa más TDA.

- **Recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical**

Las opciones de tratamiento en esta situación son variadas. Muchos estudios retrospectivos han evaluado factores pronósticos mediante la combinación de variables como valor de PSA, score de Gleason, PSA doubling time (PSADT), y la presencia o ausencia de márgenes quirúrgicos positivos.

Los hombres que presentan recurrencia bioquímica luego de prostatectomía se pueden dividir en 3 grupos: 1) los que no tienen niveles de PSA indetectables luego de prostatectomía (enfermedad persistente); 2) los que lograron PSA indetectable con subsecuente aumento del mismo en 2 o más determinaciones; o 3) el caso ocasiona de valor de PSA persistente, pero bajo que puede atribuirse a un lento metabolismo de PSA o tejido benigno residual.

Los estudios habituales dependen de la historia clínica, pero los más utilizados son PSADT, biopsia transrectal, centellograma óseo, RM pelviana, TC o RM abdominopelviana y PET 11 colina. Se encuentra bajo protocolo de investigación el PET-PSMA.

El centellograma óseo es apropiado en pacientes que desarrollan síntomas o cuando los niveles de PSA se incrementan rápidamente.

La dosis recomendada de radioterapia post-prostatectomía es de 64 a 72 Gy. El blanco es el lecho prostático y en algunos pacientes puede incluir pelvis total.

Los pacientes con PSADT prolongado pueden ser observados en forma segura.

Seis meses de TDA pueden ser coadministrados con radioterapia de salvataje basado en resultados del estudio GETUF-16

- **Recurrencia post irradiación**

La definición de Phoenix 2006 de recurrencia fue revisada por ASTRO y RTOG: 1) PSA aumento de 2 ng/ml o más por arriba del nadir es la definición estándar para falla bioquímica luego de radioterapia sin o con TDA o 3 aumentos consecutivos de PSA; 2) la evaluación de recurrencia debe ser considerada cuando el PSA aumenta luego de radiación, aunque no llegue a 2ng/ml, especialmente en candidatos para terapia de salvataje local que sean jóvenes y saludables.

La evaluación para pacientes candidatos a terapia local incluyen PSADT, centellograma óseo, RM próstata, para la realización de cualquier terapia local debe realizarse biopsia de próstata guiada por ecografía.

Las opciones de tratamiento en ausencia de metástasis son observación, prostatectomía radical y linfadenectomía en casos seleccionados y cirujanos con experiencia. Otras incluyen crioterapia, HIFU, braquiterapia

La biopsia negativa luego de recaída bioquímica post radioterapia es un escenario con pocas certezas de tratamiento. Se puede optar por observación, TDA o ingreso en estudios de investigación.

- ❖ **ENFERMEDAD PROGRESIVA. “CASTRATION-NAIVE DISEASE”**

Este término es usado para definir pacientes que no están en TDA en el momento de la progresión. El panel NCCN de cáncer de próstata usa el término de “castration-naive” a los pacientes que han tenido TDA neoadyuvante, concurrente o adyuvante como parte del tratamiento radiante que recobraron función testicular. Las opciones para estos pacientes dependen de la presencia de metástasis. Los hombres con enfermedad M0 se les puede ofrecer orquiectomía o TDA con antagonistas LHRH o agonistas LHRH o pueden ser observados hasta la presentación de síntomas.

## **Bibliografía**

- Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. Agosto 2016 [www sau-net.org](http://www.sau-net.org)
- NCCN Guidelines versión 2.2017
- CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE 2017. [AUAnet.org](http://AUAnet.org)

- PROSTATE CANCER AUA University updated 6 febrero 2018  
auanet.org

## ❖ TRATAMIENTO SISTEMICO DEL CANCER DE PROSTATA. ENFERMEDAD AVANZADA O RECURRENTE

El cáncer de próstata constituye el paradigma del tumor en el cual se identificó ya hace décadas la dependencia del estímulo hormonal (andrógenos) sobre la progresión tumoral.

El tratamiento actual del cáncer de próstata persigue 2 objetivos fundamentales:

- Evitar estrategias terapéuticas excesivas en enfermedad indolente
- Mejorar los resultados oncológicos en enfermedad agresiva

Se desarrollarán a continuación las estrategias oncológicas disponibles en cáncer de próstata metastásico en dos escenarios diferentes:

- Sensible a la castración
- Resistente a la castración

### ➤ ENFERMEDAD SENSIBLE A LA SENSIBLE A LA CASTRACION

#### 1. ANALOGOS LHRH ± ANTIANDRÓGENOS O ANTAGONISTAS LHRH

Es habitual el uso del llamado "bloqueo androgenico completo", la asociación de análogo LHRH + anti andrógenos. Con mayor propiedad, debería ser llamado "bloqueo dual androgenico" dado que desconoce la vía adrenal de síntesis de andrógenos, no siendo por lo tanto un "bloqueo completo".

Un meta análisis que ha evaluado pacientes tratados con la combinación de análogos + anti andrógenos vs análogos en monoterapia, no ha demostrado diferencias a los 24 meses entre ambos tratamientos. A 60 meses se ha observado un un modesto aumento en la sobrevida del grupo tratado con el bloqueo combinado (1). Por este motivo, en función de impacto en la sobrevida y la toxicidad secundaria a la combinación, la sugerencia seria que el tratamiento fuera combinado sólo en el primer mes, para evitar el flare secundario al aumento inicial de andrógenos por los análogos, y luego suspenderlos, continuando solo con el análogo.

El análogo (agonista) puede ser reemplazado por un antagonista puro de los factores liberadores, el Degarelix, el cual tiene la particularidad de inducir niveles de testosterona plasmáticos de castración, en el término de 48 a 72 hs, lo cual lo torna de elección para situaciones que requieren un rápido efecto antiandrogénico por ej compresión medular. Al no producir flare, no requiere ser asociado a un anti andrógeno.

Ante la progresión al tratamiento hormonal inicial, habitualmente se realizan ulteriores manipulaciones hormonales en función de la decisión terapéutica previa.

- Si solo análogo LHRH, agregado del anti andrógeno
- Si bloqueo dual, ensayar Supresión del Anti andrógeno (SAA).

En la práctica, se realizan numerosas manipulaciones hormonales, algunas con cierta lógica, otras carentes de la misma, que conllevan al deterioro del paciente y la imposibilidad de exposición a otros tratamientos por deterioro del Performance Status (PS). Muchas veces estas manipulaciones demoran el diagnóstico que el paciente ha evolucionado a una enfermedad resistente a las maniobras de castración.

## **2. TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA + DOCETAXEL**

El docetaxel es un agente antineoplásico utilizado en cáncer de próstata resistente a la castración desde el 2004. Recientes avances han demostrado el beneficio del docetaxel en pacientes con malignidad prostática sensible a la castración (Estudios CHARTEED y STAMPEDE).

El estudio CHARTEED (2) evaluó el tratamiento con docetaxel en 2 subgrupos de pacientes con bajo y alto volumen de enfermedad. Dicho estudio demostró un notorio beneficio en sobrevida global en pacientes con alto volumen de enfermedad que realizaron docetaxel y terapia de deprivación androgénica respecto a terapia de deprivación androgénica como única estrategia (49,2 Vs 32,2 meses).

El estudio STAMPEDE (3) confirmó el beneficio en sobrevida global con el agregado del taxano en este grupo de pacientes.

En nuestra institución utilizamos los criterios utilizados en el estudio CHARTEED para definir enfermedad de alto volumen:

- Presencia de metástasis viscerales
- Presencia de 4 o más metástasis óseas, una de las cuales debe comprometer el esqueleto extra – axial.

Los pacientes que cumplen con al menos uno de dichos criterios son candidatos a realizar docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por 6 ciclos asociado a la terapia de deprivación androgénica.

### **3. TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA + ABIRATERONA**

El acetato de abiraterona, la pro - droga de la abiraterona, inhibe una enzima crítica en la biosíntesis androgénica llamada Citocromo P450c17. Este efecto podría tener un rol en la inhibición de la producción de andrógenos extragonadales previo a que surja la resistencia a la castración y es el fundamento que utilizaron los autores del estudio LATITUDE (4) para evaluar esta terapia endócrina en pacientes sensibles a la castración.

En este estudio se seleccionaron pacientes con al menos dos criterios de alto riesgo (Geason 8 – 3 o más metástasis óseas – Metástasis viscerales) a recibir terapia de deprivación androgénica sola o asociada a abiraterona. Los pacientes que recibieron abiraterona tuvieron una ventaja en sobrevida global y una reducción del riesgo relativo de muerte de 38 %.

Actualmente este tratamiento no está aprobado por la legislación local pero podría ser una opción terapéutica en el futuro cercano.

Las dificultades que tendremos a la hora de seleccionar entre estas dos últimas estrategias de tratamiento es que abiraterona y docetaxel no fueron comparados entre sí y que los criterios para definir enfermedad de alto riesgo que utilizan una y otra son heterogéneos.

### **4. BIFOSFONATOS**

**Los bifosfonatos no tienen un rol en enfermedad prostática sensible a la castración y no deben utilizarse.**

#### **➤ CANCER DE PROSTATA RESISTENTE A LA CASTRACION (CPRC)**

##### **1. Definiciones**

Consideramos dos definiciones en esta situación, la del Prostate Cancer Working Group 2 (**PCWG2**) y la de la Asociación Europea de Urología, (**EUA**)

- **PCWG2**, fallo bioquímico (solo PSA), en un paciente que presenta niveles séricos de testosterona compatibles con castración, a saber:
  - i. Aumento >2 ng/ml, por encima del nadir,
  - ii. por lo menos 25% por sobre el mismo,
  - iii. confirmado por una segunda determinación al cabo de 3 semanas,

- **EUA, define esta condición, como la que se presenta en un paciente con niveles séricos de testosterona <50 ng/ml o <1/7 nmol/l y uno de los siguientes criterios:**
  - i. Que presenta 3 elevaciones consecutivas de PSA separadas por 1 semana, resultantes en 2 elevaciones  $\geq 50\%$  sobre el nadir, con PSA > 2 ng/ml
  - ii. Aparición de por lo menos 2 lesiones nuevas en Cámara Gamma Ósea o bien en partes blandas, medidas por RECIST.

Para sintetizar entonces, una vez constatada la progresión tanto bioquímica o clínica según definida anteriormente, se debe:

- **Confirmar el estado de castración** con la determinación de testosterona plasmática
- Confirmada la misma, debe ensayarse la **Supresión del Anti andrógeno**

**Frente al diagnóstico de CPRC deben considerarse diferentes situaciones:**

- i. Fallo bioquímico exclusivo
- ii. Evidencia de enfermedad metastásica (M1)
- iii. Condición clínica del paciente M1, asintomático, mínimamente sintomático o sintomático
- iv. Performance Status (PS).
- v. Tratamiento previo al que fuera sometido el paciente (Quimioterapia si vs no)

**Asociando estas diferentes variables, tenemos las siguientes situaciones clínicas:**

- i. Paciente asintomático **no metastásico** (fallo bioquímico exclusivo)
- ii. Paciente **asintomático** o **mínimamente sintomático**, **sin quimioterapia previa**
- iii. Paciente **sintomático**, con **buen PS**, **sin quimioterapia previa**
- iv. Paciente **sintomático** con **mal PS**, **sin quimioterapia previa**
- v. Paciente **Sintomático**, con **buen PS** y **Docetaxel previo**
- vi. Paciente **Sintomático**, con **mal PS** y **Docetaxel previo**

Estas diferentes situaciones van a ser condicionantes de las propuestas al paciente, las mismas podrían oscilar entre intervenciones terapéuticas específicas y los cuidados paliativos.

2. **Primera línea de tratamiento** (nótese que no se hablará de quimioterapia u hormonoterapia sino de líneas de tratamiento).

**Cabe aclarar previo a la discusión de las distintas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con CPRC que todas estas nuevas drogas, han sido ensayadas en pacientes con evidencia de enfermedad metastásica, en general asintomática o mínimamente sintomática, y con PS 0-2. Estos no constituyen datos menores a la hora de definir el tratamiento en particular para cada paciente, dado que delimitan la población en la cual está demostrado el beneficio terapéutico.**

Respecto a los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración sin evidencia de metástasis (falla bioquímica exclusiva) la conducta habitual sugerida es continuar la terapia de deprivación androgénica sin otro tratamiento asociado.

Recientemente en ASCO GU 2018 se presentaron 2 trabajos SPARTAN y PROSPER que evaluaron el rol de la apalutamida y enzalutamida respectivamente en ese escenario oncológico.

Ambos ensayos demostraron beneficios estadísticamente significativos en sobrevida libre de metástasis y podría representar opciones terapéuticas futuras.

La apalutamida ya fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin metástasis aunque al momento de la publicación de estas pautas dicha terapéutica no está disponible en nuestro país (5).

### ➤ **Docetaxel + Prednisona**

Esta combinación ha constituido por largo tiempo la única opción terapéutica razonable para los pacientes con CPRC. La misma ha sido la primera asociación de quimioterapia que ha impactado en la sobrevida libre de progresión (SLP).

En el estudio TAX 327 (6) se compararon mitoxantrona (rama control) con dos programas terapéuticos con docetaxel (semanal y cada tres semanas) demostrándose que el docetaxel cada 3 semanas es superior en sobrevida global, tasa de respuesta y calidad de vida respecto al otro agente antineoplásico. Aquel paciente con enfermedad visceral dominante, sintomático y con buen PS, constituye el paciente ideal, dado que la quimioterapia ofrece al paciente respondedor, una posibilidad de respuesta rápida.

Como es de público conocimiento los últimos años se han publicado resultados de estudios en esta población de pacientes, que han ampliado en forma significativa el armamentario terapéutico. A continuación, se discuten estas opciones.

➤ **Abiraterona 1000 mg + prednisona + Análogo LHRH**

La **Abiraterona**, es un inhibidor de la producción suprarrenal y posiblemente intratumoral de esteroides, actuando a nivel del complejo CYP17, no solo afecta la síntesis androgénica, sino tiene también la de mineralocorticoides y glucocorticoides, por lo cual requiere un conocimiento del funcionamiento de este eje hormonal con el fin de mantener su equilibrio y prevenir toxicidades.

Este fármaco, ha demostrado utilidad tanto en pacientes que fracasan a Docetaxel como en aquellos que no la han recibido, y tiene aprobación de las autoridades regulatorias en ambos escenarios (pacientes M1, pre y post Docetaxel). Los estudios COUA 301 y 302 así lo han demostrado, presentando prolongación de la sobrevida libre de progresión (SLP) al ser comparado con placebo, el impacto en SG se afecta dada la alta tasa de Cross Over (7,8). El agregado de Prednisona reduce la incidencia de las mismas.

La decisión deberá tomarse en función a:

- PS
- Comorbilidades que limiten el uso de una u otra medicación.
- Condición de la enfermedad, el paciente con gran carga de enfermedad, particularmente visceral, posiblemente de mantener un PS adecuado se beneficie más de quimioterapia,

➤ **Enzalutamida**

La **Enzalutamida**, anti andrógeno potente, de gran afinidad por el Receptor Androgenico, ha demostrado eficacia en los escenarios pre y post Docetaxel (ESTUDIOS PREVAIL y AFFIRM). En ellos la enzalutamida demostró beneficio en sobrevida global comparada con placebo (9,10). Debe considerarse el riesgo de convulsiones, el cual, si bien ha sido reducido en forma significativa con la dosis recomendada de 160 mg, podría estar aumentado en pacientes con antecedentes de epilepsia o bien ACV.

- **Paciente resistente a la castración que progresa a una 1 línea de tratamiento**

Según hubiere sido la primera línea, las opciones serían:

- ✓ Docetaxel + Prednisona
- ✓ Abiraterona, Enzalutamida o bien Cabazitaxel.

El estudio AFFIRM demostró el impacto de la Enzalutamida en SLP al ser comparada con placebo, y constituyó la base para el registro de la droga, llevando a un cierre temprano en el análisis interino.

El **Cabazitaxel** es un taxano que ha demostrado utilidad en pacientes progresados al Docetaxel (ensayo TROPIC). En dicho ensayo demostró ser superior a mitoxantrona en sobrevida global (11).

Debe considerarse para esta indicación la situación del paciente, edad, comorbilidades dada su toxicidad hematológica, que ha requerido el agregado de factores estimulantes de colonias granulocito-macrofagos. Constituye una opción para quienes están en condiciones de recibirla.

Teniendo en cuenta la toxicidad hematológica relatada previamente se diseñó un estudio fase 3 denominado PROSELICA donde se demostró que la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> no es inferior a la de 25 mg/m<sup>2</sup> respecto a sobrevida global, presentando los pacientes menores efectos tóxicos (12). Es importante destacar que en dicho estudio la no inferioridad de la dosis reducida estaba definida por la capacidad de mantener 50 % o más del beneficio en sobrevida global demostrado por la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>. Este objetivo fue cumplido por lo cual la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> representa hoy una alternativa válida a la dosis estándar.

Como se ve, la decisión frente a un paciente progresado a una primera línea en la situación de CPRC, debe tener en cuenta factores varios, es una decisión en la cual deben considerarse opciones tanto de quimioterapia como de hormonoterapia, siendo importante el juicio clínico y la noción de una posible secuenciación terapéutica.

### ➤ **Tratamiento Anti-resortivo Óseo**

El cáncer de próstata se asocia con alta frecuencia a la ocurrencia de Metástasis Oseas, lo que expone a estos pacientes a riesgo de complicaciones secundarias a las mismas, dolor, fracturas, compresión medular. Asimismo, la edad de los pacientes y los tratamientos antiandrogénicos aumentan el riesgo de osteopenia y osteoporosis. La densidad mineral ósea no es estudiada en el sexo masculino con tanta rigurosidad como en el femenino, sin embargo, frente a estos riesgos debe ser considerada.

El tratamiento antiresortivo óseo, ha modificado la historia natural de aquellos pacientes con metástasis óseas de diversos tumores, debiendo tenerlo presente, como un tratamiento asociado al antitumoral específico.

### ✓ **Bifosfonatos**

. El **AcidoZoledronico**(13) ha demostrado inducir una prolongación a la aparición de eventos óseos relacionados, tales como disminución de incidencia de fracturas y compresión medular en el cáncer de próstata en particular.

En la actualidad contamos con el **Denosumab**(14), anticuerpo anti RANK L, que tiene la ventaja de poder utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal, que suele ser limitante en el caso del acido zoledronico, y ser administrable por la vía subcutánea.

En ambos casos, deben monitorearse el calcio, la función renal, los niveles de vitamina D y estar atentos al riesgo de osteonecrosis mandibular, la que se ha comunicado con ambos fármacos.

### ✓ **Radioisótopos**

Los radioisótopos también han sido utilizados en estas situaciones, el Estroncio y el Samario, si bien se han asociado a mejorías subjetivas transitorias, han sido mielotóxicos y esto ha limitado su uso.

El **Radium 223**(15), (Alpharadim), es un isótopo emisor de partículas alfa, que produce ruptura a nivel de la doble hélice del DNA con mínima exposición de los tejidos circundantes. Esto hace que el perfil de mielotoxicidad sea sensiblemente diferente de los isotopos previamente conocidos. En un ensayo de fase III (ALSYMPCA), en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración sintomáticos, con o sin quimioterapia previa, se ha observado no solamente una prolongación a la aparición de eventos óseos relacionados y mejoría de la calidad de vida, sino también una prolongación de la sobrevivencia media de los pacientes tratados por oposición a los que recibieron placebo. Esto sugiere no solo un efecto sobre el metabolismo óseo sino también un efecto específico sobre la enfermedad. .

Es importante destacar que los pacientes ideales para este tipo de terapéutica son aquellos con enfermedad ósea sintomática exclusivamente sin metástasis viscerales, adenopatías superiores a 3 cm o riesgo inminente de compresión medular o fractura.

### ✓ **Cuidados Paliativos**

Si bien el tratamiento específico constituye la medula del tratamiento del paciente con cáncer de próstata avanzado, debemos siempre tener presente que los cuidados paliativos deben correr en paralelo al tratamiento específico. La paliación de los síntomas de nuestros pacientes es fundamental, redundando en mejoría de su calidad de vida, y frente a un deterioro del PS y la decisión de la discontinuación del tratamiento específico los cuidados paliativos emergen centrales, en pacientes que sufren una enfermedad que pese a su

estado avanzado pueden sobrevivir largo tiempo, y que este tiempo debe ser de la mejor calidad posible.

## Bibliografía

1. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-376.
2. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-46.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-77
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:3 52-60.
5. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm596796.htm>
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1 995-2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138-48.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;3 67:1 187-97.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-33.
11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;3 76: 1147-54.
12. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the currently approved dose (25 mg/ m<sup>2</sup>) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017; 35:3 198-206.
13. *J Natl Cancer Inst* 96:879, 2004

14. Lancet 377:81d3, 2011

15. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369:2 13-23.