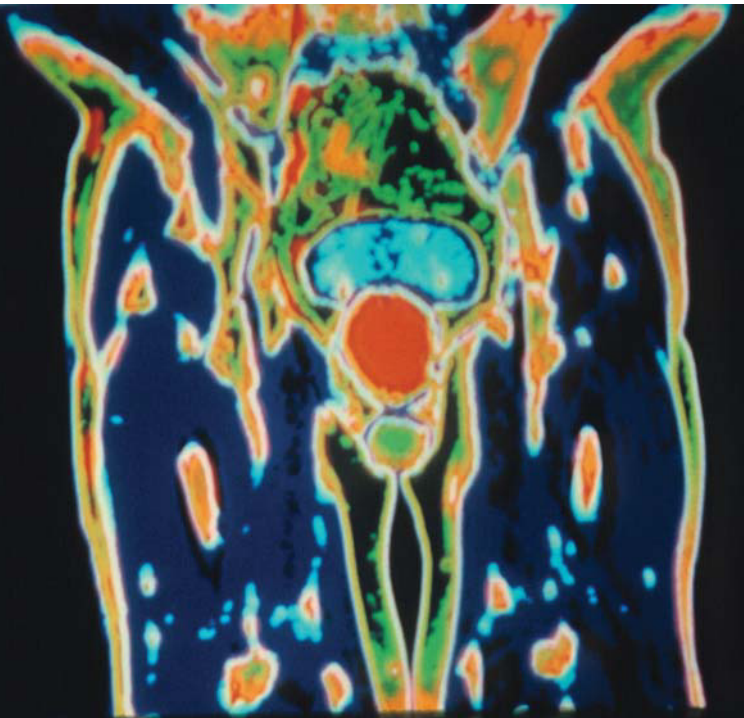


Cáncer de próstata

Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento



El cáncer de próstata ocupa el cuarto lugar de incidencia en los varones. Esta incidencia se incrementa después de los 50 años de edad y muestra grandes diferencias en la distribución de acuerdo con la raza y la región geográfica. La etiología es desconocida y los factores de riesgo más estudiados incluyen a los hormonales, sexuales y reproductivos, así como estilos de vida, ocupación, historia familiar y hábitos dietéticos. La complejidad de la enfermedad y la falta de certeza de las pruebas que se utilizan para la detección temprana obligan a que la población cuente con toda la información sobre esta neoplasia.

El cáncer de próstata es una neoplasia maligna que se presenta en los varones de edad avanzada. Su ocurrencia se incrementa rápidamente después de los 50 años y la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 72 años. Esta enfermedad muestra grandes diferencias en su distribución de acuerdo con la raza y la región geográfica (tabla 1). Se ha observado que es particularmente común en los negros americanos y que Suiza tiene la tasa de incidencia más elevada del mundo en población blanca. Dado que el 90% de las muertes por cáncer de próstata ocurren después de los 65 años de edad, el mayor impacto se encuentra en un subgrupo de población con una expectativa de vida relativamente limitada.

El cáncer de próstata ha cobrado gran interés en los últimos años debido a que representa un importante problema de salud pública en la mayoría de países. El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en Estados Unidos y constituye la segunda causa de muerte por cáncer en varones. En este país se diagnosticaron en 1996 alrededor de 317.000 nuevos casos con una mortalidad específica de 41.400. Sin embargo, estos datos no se han confirmado en Europa, y más concretamente en nuestro medio. En este sentido, la incidencia de cáncer de próstata en Cataluña no ha variado en los últimos 10 años ni tampoco su mortalidad específica. Por todo ello, los datos procedentes de Estados Unidos deben ser evaluados con prudencia.

En los últimos años se ha intentado clasificar los tumores en función de su sensibilidad a los andrógenos. Así, los que precisan de los andrógenos para seguir creciendo se han denominado andrógeno-dependientes. Los andrógeno-sensibles son los que cuando se eliminan los andrógenos del medio, disminuye su crecimiento, pero no se mueren sus células. Finalmente, los andrógeno-independientes son los que crecen de forma independiente a la exposición o no de andrógenos. Las células de estos tumores serán las que causarán la muerte de la mayoría de nuestros enfermos.

JOSÉ ANTONIO LOZANO

FARMACÉUTICO COMUNITARIO. MASTER EN INFORMACIÓN Y CONSEJO SANITARIO EN LA OFICINA DE FARMACIA.



Tabla 1. Incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en algunos países*

	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	TASA BRUTA	TASA AJUSTADA	TASA BRUTA	TASA AJUSTADA
Alemania	87,10	52,50	29,97	16,95
Austria	83,73	48,66	29,50	14,35
Bélgica	99,64	55,47	34,66	17,48
Dinamarca	52,89	28,34	40,19	19,72
España	43,14	22,50	27,28	13,17
Finlandia	106,89	68,46	31,35	18,76
Francia	93,95	54,07	33,09	16,58
Grecia	39,97	18,91	22,10	9,65
Holanda	86,75	56,75	32,01	18,65
Irlanda	63,99	45,44	29,05	18,55
Italia	48,26	23,55	23,75	10,66
Portugal	62,86	34,70	34,13	15,59
Reino Unido	72,32	37,17	38,87	17,86
Suecia	133,11	63,58	53,18	21,09
Estados Unidos	116,60	136,97	26,30	15,80

*Tasas ajustadas por 100.000 varones (1996).

Factores de riesgo

Edad

Más de un 75% de los cánceres de próstata se diagnostican en personas mayores de 65 años.

Historia familiar

Un 25% de los varones diagnosticados de cáncer de próstata presentan historia familiar. Una persona con familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata tiene 2-3 veces mayor riesgo de manifestar la enfermedad.

Genética

La herencia es responsable de un 10% de los CP. Normalmente se diagnostican antes de los 50 años y en un estadio más avanzado.

Raza

Los varones de raza negra presentan mayor riesgo.

Dieta

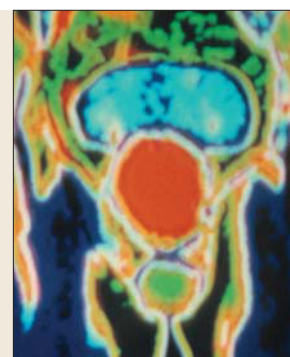
Una dieta rica en grasa se ha asociado a mayor riesgo.

Sintomatología

A pesar de que la mayoría de cáncer de próstata no producirá signo ni síntoma alguno, cuando éstos aparecen son similares a los del aumento de tamaño de la próstata: dificultad para orinar, chorro débil, urgencia frecuente para orinar, especialmente durante la noche, micción dolorosa o con sensación de quemazón y sangre en la orina.

Cuando el cáncer ha traspasado la cápsula de la próstata, invade los tejidos vecinos como los ganglios linfáticos de la pelvis y puede metastatizar a través de la corriente sanguínea o el sistema linfático, preferentemente al hueso y en especial a la columna vertebral.

Una persona con familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata tiene 2-3 veces mayor riesgo de manifestar la enfermedad





Métodos de cribado poblacional

Tacto rectal

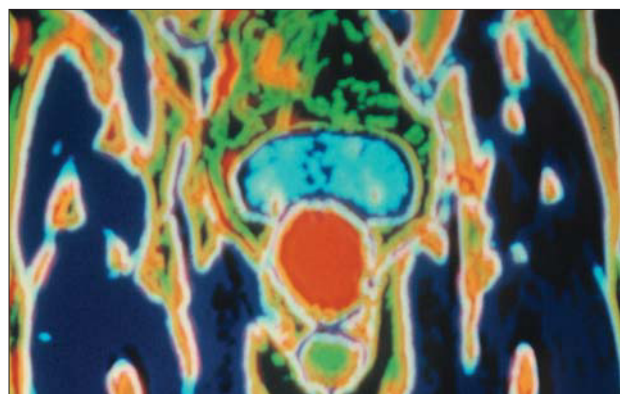
Es un método subjetivo que requiere entrenamiento y experiencia y es mal aceptado por la población. Sólo permite palpar la zona lateral y posterior de la glándula. Como método de cribado poblacional ha sido investigado en dos estudios aleatorizados y la detección de cáncer en la población cribada fue del 1,1-2,4%, con unos valores predictivos positivos del 28%. El tacto rectal no es aceptado como único método de cribado y ningún estudio ha demostrado su influencia en la mortalidad.

Ecografía transrectal

El examen de la próstata con ecografía transrectal consume numerosos recursos y requiere mucho entrenamiento. Las diferentes tasas de sensibilidad y especificidad referidas reflejan la incertidumbre de esta técnica. Sus valores predictivos positivos son bajos, debido a que no puede diferenciar entre nódulo benigno y maligno. No existe evidencia de que su uso como método de cribado mejore la mortalidad. Su principal indicación es sólo como exploración diagnóstica.

Antígeno prostático específico (PSA)

El antígeno prostático específico es una glucoproteína órgano-específica, pero no cáncer-específica, por lo que un valor elevado también puede indicar hiperplasia benigna de próstata, retención urinaria, prostatitis, masaje prostático, eyaculación, y presentarse después de



El tacto rectal no es aceptado como único método de cribado y ningún estudio ha demostrado su influencia en la mortalidad

citoscopia, biopsia o sondaje vesical. Debemos considerar asimismo que a los 6 meses de tratamiento con finasteride, el antígeno prostático específico puede disminuir hasta un 50%.

Un valor de antígeno prostático de 4 ng/ml se ha utilizado tradicionalmente como límite superior de la normalidad del test. Con este punto de corte, la sensibilidad es inferior al 80% y su valor predictivo positivo no es superior al 32%.

El beneficio del cribado del cáncer de próstata con antígeno prostático específico todavía no se ha demostrado.

La biopsia como prueba de referencia

La confirmación histológica mediante biopsia se considera el estándar de referencia. Sin embargo, las biopsias se realizan sólo cuando las pruebas descritas anteriormente son sospechosas de cáncer y, por tanto, las mediciones de su sensibilidad y especificidad son sesgadas.

En resumen, hoy por hoy no se dispone de una estrategia óptima de detección temprana del cáncer de próstata. La evidencia científica disponible es valorada de diferente manera por las instituciones, agencias de evaluación, sociedades científicas y guías de práctica clínica.

A pesar de que la mayor parte de las recomendaciones en nuestro medio apuntan a la no utilización del antígeno prostático específico como test de cribado, la práctica clínica, como en otros campos, va por un camino distinto. Prueba de ello es que la mayoría de estudios en nuestro medio objetivan que el motivo principal de solicitudes de antígeno prostático específico, y en un porcentaje muy elevado, es el cribado. La conducta de muchos médicos es añadir el antígeno prostático específico a una solicitud de laboratorio por cualquier motivo y, una vez conocido el resultado, plantearse qué hacer o, incluso en muchos casos, no hacer nada.

Solicitar un antígeno prostático específico, ya sea por iniciativa del médico o a petición del paciente, requiere que éste sea informado de las connotaciones de la prueba: la probabilidad de diagnosticar un cáncer, de un falso positivo y la ansiedad que ello genera, de un falso negativo, así como la incertidumbre de este test en la reducción de la mortalidad. La mayoría de las sociedades que recomiendan este cribado ponen como condición que el paciente esté muy bien informado.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El cáncer de próstata puede ser totalmente asintomático si se localiza en el lóbulo posterior y no hay hipertrofia glandular. Sin embargo, lo más frecuente es que se presente con el típico cuadro que define el síndrome prostático, aunque con una evolución más rápida:

Tratamiento

Hormonales

El objetivo principal es suprimir los estímulos sobre la próstata por medio de supresión de la liberación de la hormona luteinizante hipofisaria. Para ello, se pueden utilizar estrógenos como el dietilbestrol (aunque su uso queda limitado, de momento, debido a su modesta duración en la acción, que no excede de 5-8 meses, y a las posibles complicaciones cardiovasculares), progestágenos como la medroxi-progesterona y antagonistas de la LH-RH como leuprolide, buserelina, goserelina, triptorelina (estos últimos bien sea solos o en combinación con otros procedimientos) y que estarían indicados en caso de cáncer de próstata andrógeno-dependiente avanzado con metástasis.

Se puede recurrir a la ablación de las fuentes endocrinas por medio de orquidectomía bilateral, suprarrenalectomía bilateral o hipofisectomía, así como la inhibición de la acción androgénica en los tejidos efectores (inhibición intracelular), para lo que se pueden utilizar antiandrógenos esteroideos como el acetato de ciproterona y antiandrógenos no esteroideos como la flutamida (más recientemente se utiliza la bicalutamida, que es una alternativa de monoterapia bien tolerada con mejor calidad de vida).

Debemos tener en cuenta los efectos de la deprivación androgénica en los enfermos, incluyendo los que afectan a la calidad de vida con menor

energía vital, peor función sexual y urinaria y aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas. Evitar estos efectos es el nuevo objetivo en el tratamiento de deprivación androgénica.

Se señala la utilidad de los antagonistas de la GnRH, así como de los factores de crecimiento y sus receptores y se investiga la utilidad futura de otros agentes con acción antiandrogénica como micronutrientes antioxidantes como el selenio, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibidores de las ciclooxigenasas, y el ketoconazol en combinación con la vitamina D, a partir de la inhibición del citocromo P-450. Señalaremos, finalmente, que el bloqueo androgénico completo en el cáncer de próstata diseminado no se justifica, ya que no aumenta los beneficios e incrementa de modo notable los efectos tóxicos.

Prostatectomía

La prostatectomía radical desempeña su papel en los enfermos con procesos confinados a la próstata. Se puede practicar por vía perineal o retropúbica. Incluye la extirpación de próstata, vesículas seminales y deferentes distales. Precisa anastomosis vesicouretral posterior. De modo previo se debe efectuar linfadenectomía pelviana. Como complicaciones debemos señalar: impotencia por lesión del plexo nervioso pélvico (hasta en el 95% de los casos), incontinencia urinaria (hasta en el 50%), este-

Sigue en pág. 90

- *Síntomas de tipo irritativo.* En ellos incluimos urgencia miccional, disuria, nicturia, polaquiuria.
- *Síntomas de tipo obstructivo.* En ellos citamos descenso de la fuerza y calibre del chorro miccional, goteo posmiccional, aumento del tiempo de vaciado vesical, retención e incontinencia por rebosamiento, dificultad en el inicio de la micción.
- *Hematuria.* Se presenta en menos del 5% de los casos.

Exámenes diagnósticos

Entre los exámenes diagnósticos encontramos:

- *Tacto rectal.* El tacto rectal como método de cribado del cáncer de próstata se puede establecer con un alto grado de aceptabilidad por parte de la población general (78% y 70%, respectivamente, el primer y segundo examen), aunque el impacto sobre la mortalidad por esta neoplasia permanece incierto. Contrariamente a la opinión bastante extendida de que el examen digital prostático por vía rectal es altamente subjetivo existe algún estudio que muestra una buena correspondencia entre las observaciones de los médicos examinadores cuando exploran la próstata por medio de un procedimiento sistematizado. Comparando el tacto rectal con la ecografía transrectal, la efectividad es equiparable y tiene un coste mucho menor.
- *Pruebas de laboratorio (marcadores).* De modo preferente se utilizan el PSA, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina prostática. El PSA es el mejor marcador de los que se citan en la bibliografía médica. De su actividad resulta



nosis vesicouretral (hasta en el 25%), lesión rectal (hasta en el 7%). La mortalidad quirúrgica es del 5%. Resección transuretral (RTU) es válida solamente para la eliminación de la obstrucción inferior.

Radioterapia externa

La radioterapia se puede utilizar en estadios tempranos del cáncer de próstata, en el control de la enfermedad localmente avanzada y como paliativa en el tratamiento de los síntomas de las metástasis. Las modalidades son esencialmente: braquiterapia o implantes locales radioactivos, la radiación externa y el tratamiento con radiofármacos.

La radioterapia tridimensional en estadios tempranos del cáncer de próstata parece ser lo más apropiado, ya que minimiza los efectos secundarios sobre estructuras vecinas. La efectividad depende de la exactitud en la dosis de radiación. Por ello, es necesario conocer exactamente de modo previo el volumen prostático. Como posibles complicaciones de esta técnica cabe señalar: cistitis posradiación en el 40% de los casos, lesiones estenóticas en la uretra en el 60%, incontinencia en el 5%. En porcentajes menores se puede producir diarreas, proctitis, impotencia.

La radioterapia intersticial o braquiterapia permite la liberación de altas dosis de radiación a la pros-

tata durante un período prolongado sin afectar estructuras vecinas tras implantar en próstata elementos radioactivos. Los efectos secundarios son mínimos, aunque se han descrito fístulas rectouretrales y hemorragias rectales masivas con la braquiterapia con I^{125} .

Quimioterapia

Los resultados obtenidos hasta el momento han sido decepcionantes. El uso de octeotrida, sola o en combinación con bloqueo adrenérgico parece mostrar resultados prometedores. En el caso de cáncer de próstata hormonorrefractario, el docetaxel solo o en combinación con estramulina también muestran resultados prometedores. En este último caso, se obtiene un descenso del PSA del 74% y respuesta objetiva del 57%. La eficacia terapéutica se mide evaluando el porcentaje de pacientes que obtienen un descenso del PSA superior al 50%. El tratamiento citotóxico más efectivo en el momento actual es la combinación de estramulina fosfato con taxanos y etopósido. Regímenes que utilicen ketoconazol con estramulina, vinblastina y bifosfonatos merece la pena que sean evaluados en el futuro. La mitroxantona combinada con prednisona tiene efectos paliativos. Regímenes de tipo oral que combinen estramulina fosfato con ciclofosfamida y prednisona parecen ser alternativas menos tóxicas. ■

la licuefacción del semen. Sólo se sintetiza a nivel prostático. Debemos señalar que el uso del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, pero el beneficio de este marcador no está claro y existe controversia al respecto en el momento actual.

- **Técnicas de imagen.** Por el momento no existe una técnica de imagen estándar para el diagnóstico o estadiación del cáncer de próstata. La ultrasonografía transrectal estándar, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computerizada (TAC), rastreos óseos y radiología convencional no son suficientemente capaces cuando se utilizan solos. Por el momento la técnica que goza de mayor predicamento es la ecografía transrectal. Pero la especificidad de esta técnica es baja cuando se utiliza de un modo aislado.

- **Otros procedimientos.** Incluimos biopsia con aguja guiada con ultrasonidos de gran valor en la detección, cistoscopia, técnicas radiológicas e inmunorradiológicas como el capromab pentidina. ■

Bibliografía general

- Albert V, Maestro E. Cáncer de próstata. *Semergen* 2002;28(6):315-23.
- Galceran JC, Pérez C. Tratamiento del cáncer de próstata hormono-independiente. *Revista de Oncología* 2000;2(2):67-73.
- Gimenez S. Patologías de la próstata. Revisión. *Farmacia Profesional* 2003;17(1):38-44.
- Marzo M, Cierco P, Bonfill X. Cribado del cáncer de próstata. *Atención Primaria* 2001;28(7):468-71.
- Marzo M, Peña F, Alonso P, Mascort FJ. Actualización en prevención y tratamiento del cáncer de próstata. *Atención Primaria* 2002;30(1):57-63.
- Súchil L. Epidemiología del cáncer de próstata. *Rev Oncología* 2001;3:11-21.