



# 2

**Diagnóstico, tratamiento  
y seguimiento en Atención Primaria  
del paciente con cáncer  
de próstata**



# ¿Cómo evaluar a un paciente con sospecha de cáncer de próstata en Atención Primaria?

## Criterios de derivación

Francisco Gómez Veiga, Ignacio Rodríguez Gómez, Gaspar de La Serna Varela

### Introducción

La aparición del antígeno prostático específico (PSA), glucoproteína «no tumor-específica» segregada por las células prostáticas, a finales de los años setenta, ligada a avances como la ecografía transrectal y las mejoras en las técnicas de biopsia y quirúrgicas, han hecho que el diagnóstico del cáncer de próstata cambie de forma radical. Ello ha llevado, en un contexto de evolución histórica, a valorar la posibilidad del cribado sistemático en un tumor muy prevalente y con gran impacto en la supervivencia del varón.

Los resultados sobre el cribado sistemático, también denominado «*screening*», lejos de aclarar y dar respuesta concreta, han sido motivo de controversia en la comunidad médica-urológica.

La publicación de los dos grandes estudios sobre el mismo cribado sistemático, uno de ámbito europeo «ERSPC» y otro americano «PLCO», han aportado resultados contrapuestos [1,2]. Si bien en el estudio ERSPC se consigue una reducción de la mortalidad cáncer-específica, la mortalidad global es similar en el seguimiento de 11 años, pero es necesario someter al cribado a más de 1.055 varones para conseguir evitar una muerte por cáncer de próstata. En el PLCO no se logra dicha reducción de mortalidad, si bien este estudio presenta importantes defectos metodológicos, básicamente de contaminación.

Asumiendo estas imprecisiones sobre el cribado sistemático, otro hecho consumado es que el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en el varón en España. En el año 2010 más de 5.800 varones fallecieron por dicho tumor, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, representando un problema sociosanitario de primera magnitud.

Todo ello hace que nos movamos en unos niveles de evidencia no todo lo adecuados que sería deseable, para establecer recomendaciones taxativas; por otro lado, es necesario mejorar la selección de pacientes candidatos al diagnóstico para reducir la mortalidad, minimizando la posible sobredetección y, por ende, sobretratamiento.

Ajustados a la experiencia de nuestro centro, junto con las recomendaciones de las guías clínicas, los modelos predictivos basados en la experiencia sistemática y el cálculo de la esperanza de vida, todo ello nos debe facilitar la toma de decisiones para derivación a consulta especializada [3,4].

En los algoritmos diagnósticos que presentamos se muestra el proceder habitual en nuestra área, si bien es un tema en continuo debate, por razones de nuevos datos que continuamente se añaden y actualizan.

## Criterios de derivación

La **edad** es un elemento importante en la definición del riesgo y estrategia para determinar un PSA, especialmente en pacientes asintomáticos. En la mayoría de países se sigue planteando el límite de los 50 años como el de inicio para el diagnóstico oportunista de cáncer de próstata, disminuyendo a 40-45 años si existe acumulación de casos familiares en primer grado (padre, tío o hermano).

En las guías de la European Urological Association (EAU) se aboga incluso por la edad de 40 años para el inicio, en todo caso con un intervalo de 8 años para solicitar el siguiente PSA si el inicial es menor de 1 ng/ml [3].

En el otro extremo parece razonable, aunque no se recoge específicamente en las guías clínicas, el detener la determinación de PSA hacia los 75 años. Sí se refleja la recomendación de no mantener determinaciones de PSA a partir de esta edad si el nivel inicial es menor de 3 ng/ml, pues la mortalidad por cáncer de próstata es extremadamente baja en estos casos [3].

No existe tampoco acuerdo en el punto de **corte óptimo de PSA** para iniciar el proceso de biopsia prostática. Siempre intentando obtener un equilibrio entre el adecuado nivel de detección sin omitir demasiados tumores, es decir, sensibilidad y especificidad más ajustada, se han ido estableciendo puntos de corte diferentes para el PSA con el paso del tiempo. Para este incremento de sensibilidad y especificidad, además del PSA, tanto las formas libres como combinadas del PSA determinadas en sangre (**PSA libre** o bien complejo «conocido también como *complex*»), así como la combinación de sus ratios (**porcentaje de PSA libre** o de complejo), se han establecido como mejores definidores de riesgo de padecer un tumor que el

PSA aislado. En definitiva, estas formas moleculares del PSA han permitido establecer mejores puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad.

Es cierto que, clásicamente, el nivel de 4 ng/ml se consideraba aceptable, pero, en nuestro grupo, el punto de **2,5 ng/ml** nos permitió un incremento en la detección de tumores prostáticos de casi un 20%, por lo que hoy en día mantenemos ese punto de corte como el óptimo en nuestra experiencia, avalada por otros grupos de estudio, particularmente para varones con expectativa de vida mayor de 15 años. La última actualización *on-line* de 2012 de las guías europeas EUA, al igual que la de 2011 del mismo organismo, también recomienda valores basales «normales» del PSA por debajo de 2-3 ng/ml en varones jóvenes [3].

Para mejorar la especificidad en el punto de corte de PSA entre 2,5 y 10 ng/ml, la denominada «Zona Gris», el porcentaje de PSA libre/total de **menos de 25%**, o bien un porcentaje de PSA complejo/total mayor de 75%, son los puntos más adecuados para definir candidatos a biopsia.

El **tacto rectal** sigue considerándose una herramienta imprescindible para el diagnóstico, no sólo porque el hecho del tacto rectal patológico multiplica el riesgo de padecer un cáncer de próstata y se relaciona con la agresividad, sino que, además, complementa al PSA en la estadificación clínica del paciente [3].

Todo ello ha llevado a que, en este momento, cualquier decisión de iniciar un cribado o detección precoz para el cáncer de próstata debe ser una decisión basada en el «consejo», **compartida y consensuada**, especialmente en los pacientes asintomáticos con expectativa de vida mayor o bien en añosos con una expectativa de vida corta [3,5,6].

## Recomendaciones

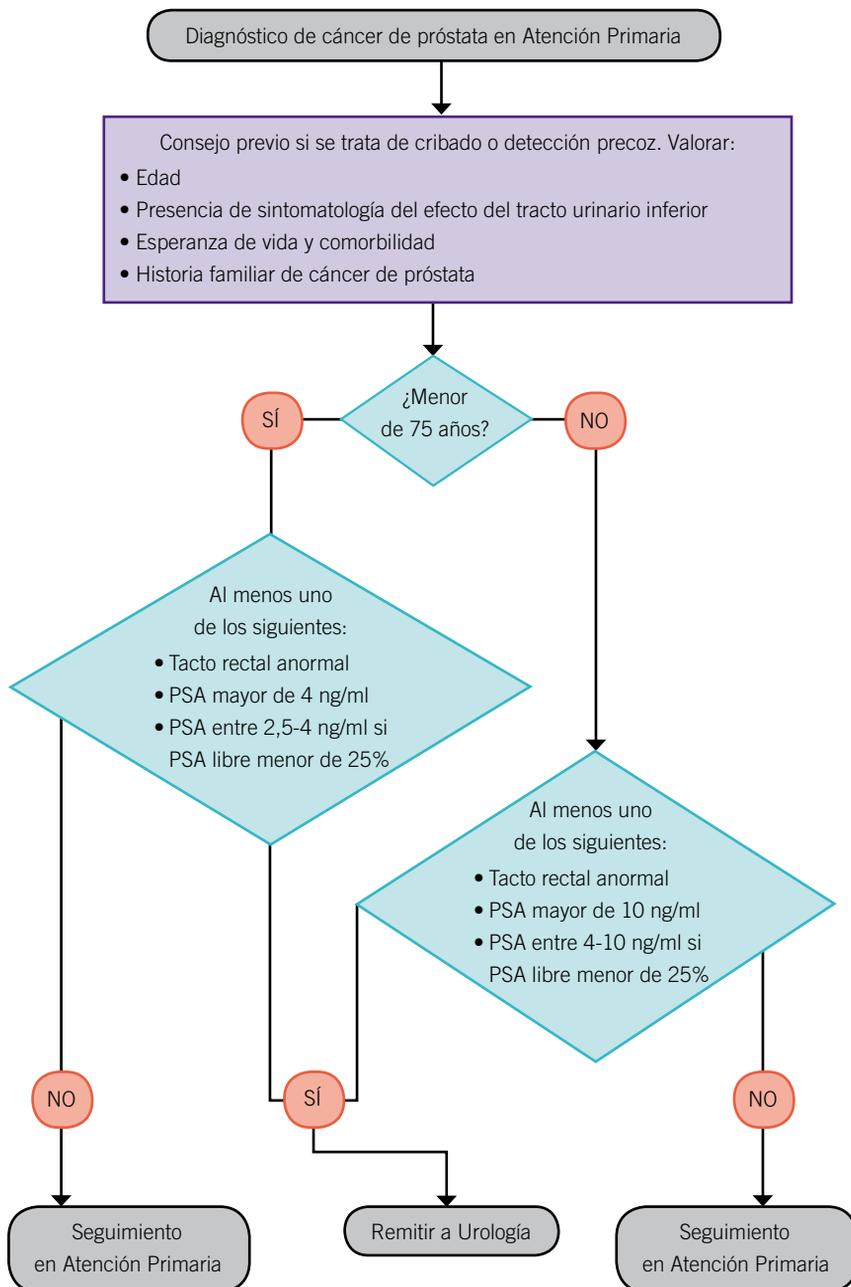
Para concluir, la decisión de pedir un PSA o iniciar un cribado para cáncer de próstata ha de ser algo explicado y compartido con el paciente, basándose en los riesgos-beneficios para cada paciente específico, así como la comorbilidad-expectativa de vida de cada caso particular.

## Bibliografía

- [1]. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:130-19.
- [2]. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):981-90.

- [3]. Heindenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte 1: Cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. Act Urol Esp. 2011;35:501-14. Edición española.
- [4]. Gómez Veiga F, Ponce J, Barbagelata A, Fernández E, González M. Current role of PSA and other markers in the diagnosis of prostate cancer. Arch Esp Urol. 2006;59:1069-82.
- [5]. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155(11):762-71.
- [6]. Schröder FH. Stratifying risk –the U.S. Preventive Services Task Force and prostate-cancer screening. N Engl J Med. 2011 Nov 24;365(21):1953-5.

# Algoritmo



# Tratamiento del paciente con cáncer de próstata. Lo que el médico de Atención Primaria debe saber

Ignacio Rodríguez Gómez, Francisco Gómez Veiga, Antonio Asensi Pernas

## Introducción

El cáncer de próstata es un proceso neoplásico peculiar, tanto desde un punto de vista biológico como de diagnóstico y, por ende, su tratamiento presenta características llamativas, entre las que destaca su variabilidad.

Por criterios estrictamente didácticos se ha utilizado la clasificación clásica del tumor prostático, en sus variantes de localizado, localmente avanzado y avanzado o metastásico.

## Tumor localizado

El tumor de próstata localizado es aquel que no se extiende más allá del límite mismo de la glándula prostática, esto es, la cápsula; es decir, es un proceso confinado a la propia glándula [1].

Las opciones de tratamiento alcanzan unos índices de supervivencia global y libre de recidiva bioquímica muy alta, superiores al 80% a los 5 años. Las opciones disponibles para este tipo de pacientes incluyen el seguimiento activo, la prostatectomía radical y la radioterapia en sus variantes de externa y braquiterapia [2]. No obstante, en determinadas circunstancias, la situación clínica de algunos pacientes hace que, en ocasiones, no se acuda a las técnicas anteriores y se opte por terapias menos contrastadas y sea con menores tasas de curación, pero menos agresivas para el paciente; entre éstas figura la crioterapia.

Por **seguimiento activo** se entiende un proceso continuo que consiste en no tratar de inicio, pero manteniendo la vigilancia y pasar al tratamiento «activo»

(Cirugía o Radioterapia) si detectamos que los parámetros biológicos del tumor (analíticos, anatomopatológicos tras rebiopsia de próstata o de imagen) indican una progresión evidente, tras lo cual iniciaríamos la terapia adaptada al caso.

Cada vez son más los grupos de trabajo que optan por esta alternativa, imbricada en un futuro con el concepto de terapia focal, que sólo citamos, pero que consistiría en tratar la próstata de manera parcial en la zona donde se sospecha que se alberga el tumor clínicamente significativo.

La **prostatectomía radical** es el tratamiento estándar del tumor de próstata localizado en nuestro medio. En los casos de clínica obstructiva, a la curación del tumor se añade la resolución del cuadro sintomatológico. Las tasas de continencia urinaria, superior al 95%, y de potencia sexual, variable pero superior al 60%, hacen de la prostatectomía radical una técnica segura y eficaz.

El desarrollo en los últimos años de la laparoscopia y la robótica han disminuido la invasividad de la técnica y, aunque la pérdida hemática, la necesidad de analgesia y la estancia hospitalaria disminuyen notablemente, no mejora las tasas de resultados oncológicos ni funcionales de la técnica abierta.

Las tasas de curación con la aplicación de la **radioterapia externa**, según las técnicas actuales más avanzadas, son idénticas a las mostradas por la cirugía. Los efectos secundarios clásicos de toxicidad rectal y genitourinaria se minimizan con la mejor determinación del área a tratar y la colimación de haces para evitar daño a los tejidos vecinos.

La **braquiterapia** de baja tasa con implante permanente es una variante de la radioterapia clásica que deposita la dosis directamente en el tejido diana a través de «semillas» radiactivas, con mínima radiación de los tejidos vecinos, minimizando aún más la toxicidad rádica. Es importante señalar que las próstatas de gran volumen o aquellos pacientes con clínica obstructiva demostrada no son candidatos ideales para braquiterapia. Las tasas de supervivencia global y libre de recidiva bioquímica son idénticas a la cirugía [3].

## Tumor localmente avanzado

Consideramos localmente avanzado aquel tumor que no está confinado a la glándula prostática, es decir, que presuponemos que pueda invadir el tejido periprostático, por lo que un tratamiento exclusivo de la próstata en sí mismo no resultaría curativo.

El tratamiento habitual de estos tumores es la asociación de **radioterapia externa** con **hormonoterapia** [4].

Además, en casos muy seleccionados, la cirugía radical podría tener su papel, aunque debe advertirse al paciente de la alta probabilidad de necesitar otra técnica complementaria para que el resultado sea óptimo.

## Tumor avanzado o metastásico

La presencia de tumor que invade órganos vecinos, como vejiga o recto, o bien presenta metástasis ganglionares o viscerales, se incluye bajo este epígrafe.

El tratamiento estándar es la **hormonoterapia**, con análogos de LHRH, de manera continuada. La base fisiológica es el vaciamiento de los depósitos hipofisarios de LH y, por tanto, la anulación de la producción de testosterona en las células de Leydig testiculares, pues es bien conocida la dependencia androgénica del tumor prostático. Se combina con antiandrógenos durante el primer mes de tratamiento para evitar el efecto «flare-up», que consiste en la elevación de los niveles de testosterona por vaciamiento agudo de los depósitos de LH producido por el agonista.

Durante años se mantuvo el concepto de bloqueo androgénico completo, al añadir un antiandrógeno de manera concomitante e indefinida al análogo. Hoy en día, ante la evidencia del escaso rendimiento en la supervivencia a largo plazo y los efectos secundarios y de coste económico, se opta habitualmente en pacientes estándar susceptibles de tratamiento hormonal por mantener sólo el análogo de la LHRH.

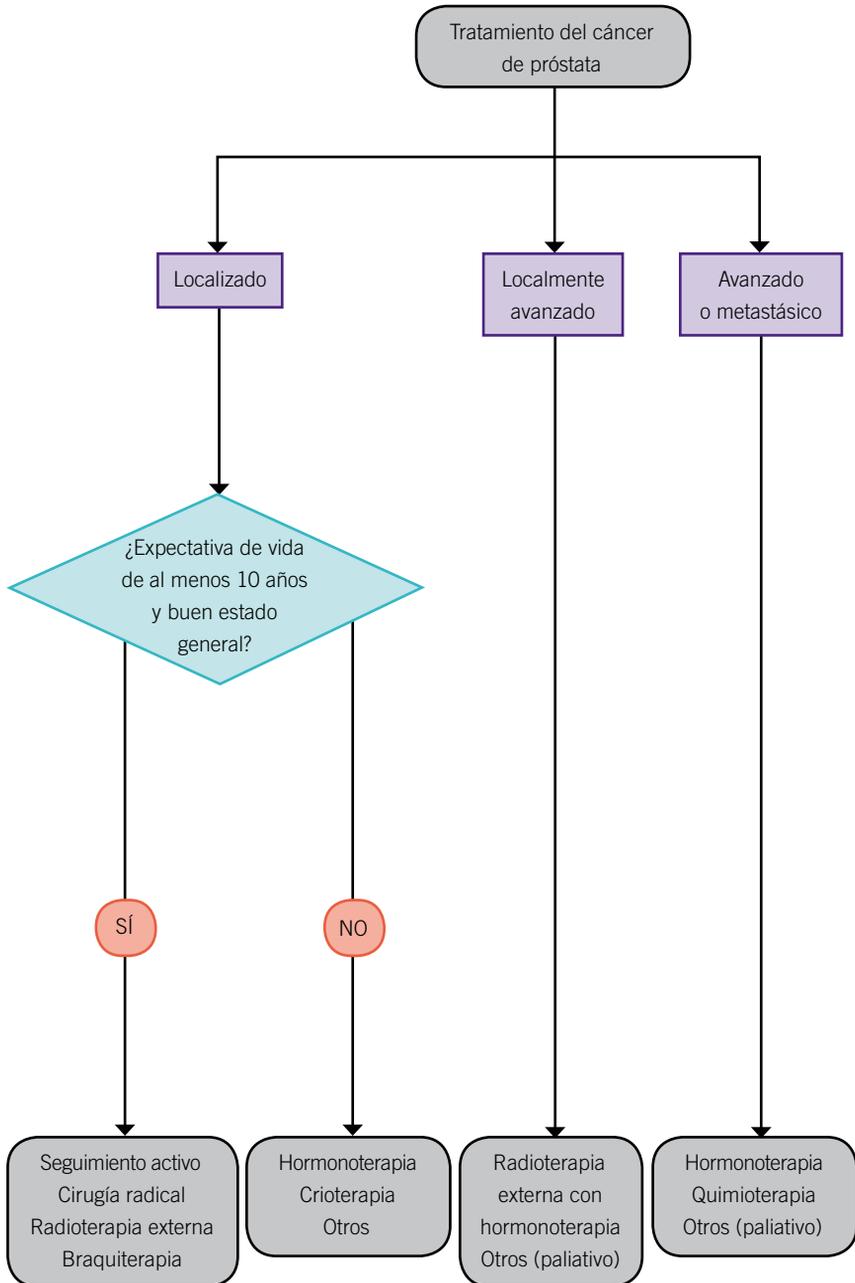
Los efectos secundarios del tratamiento (sofocos, anemia, astenia, alteración del perfil lipídico, atrofia muscular) deben ser tenidos en cuenta en el seguimiento de estos pacientes.

El tratamiento de deprivación androgénica suele ser de duración variable, en función de determinados parámetros de agresividad del tumor y respuesta inicial. Llegará un momento en que se establezca la situación de **hormonorrefractoriedad**, evidenciada por 3 elevaciones sucesivas de PSA por encima de 2 ng/ml, mientras se mantienen niveles de castración de testosterona (menos de 50 ng/dl en sangre). A partir de aquí, se puede ofertar al paciente el uso de segundas maniobras hormonales, de duración mínima y escasa efectividad, sabiendo que, en casos sintomáticos y de importante carga tumoral, la **quimioterapia** con docetaxel ofrece resultados moderadamente exitosos en esta situación final de la enfermedad.

Hoy en día ya están disponibles fármacos (abiraterona) y otros en desarrollo (MDV-3100) que podrán aportar importantes avances en el tratamiento del tumor prostático hormonorrefractorio [5].

# Bibliografía

- [1]. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology* (Willinston Park). 2001;15:1049-59.
- [2]. Heindenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de prostata. Parte I: Cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Act Urol Esp*. 2011;35:501-14. Edición española.
- [3]. National Cancer Comprehensive Network. Prostate cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology; 2012.
- [4]. Bolla M, De Reijke RM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360:2516-27.
- [5]. Gómez-Veiga F, Alcaraz-Asensio A, Burgos-Revilla J, Cozar-Olmo J. Avances en uro-oncología «Oncoforum»: lo mejor de 2011. *Actas Urol Esp*. 2012. doi:10.1016/j.acuro.2012.02.001.



# Seguimiento del paciente con cáncer de próstata en Atención Primaria

Ignacio Rodríguez Gómez, Francisco Gómez Veiga, Antonio Asensi Pernas

## Introducción

En un afán sintético se ha dividido el seguimiento según el tipo de tratamiento, ateniéndose a las recomendaciones que aparecen en las guías de las diferentes sociedades científicas.

## Seguimiento tras la prostatectomía radical

Dado que la cirugía erradica en un solo paso todo el tejido prostático, en el periodo de 1 mes nos deberíamos encontrar con un antígeno prostático específico (PSA) prácticamente indetectable. El seguimiento durante el primer año incluye la realización de una determinación de PSA cada 3 meses, y cada 6 durante el segundo y tercer año. Estas primeras determinaciones se llevarían a cabo en la consulta de Urología.

Una vez cumplidos 3 años sin signos de progresión tumoral, el seguimiento podría recaer en la consulta de Atención Primaria. Sería recomendable la determinación anual de PSA a partir del tercer año, sabiendo que la **progresión bioquímica** obligaría a la derivación del paciente a la consulta de Urología para el inicio del tratamiento adaptado a cada caso. Se establece como progresión bioquímica la elevación del PSA por encima de 0,2 ng/ml [1]. Hasta un 30% de pacientes sometidos a prostatectomía radical progresan dentro de los primeros 5 años postratamiento. No obstante, la progresión bioquímica no es igual a progresión clínica, que es la aparición de sintomatología relacionada con el tumor, pudiendo aquélla preceder a ésta hasta en 8 años [2].

Por último, si la evolución del PSA ha sido favorable, al décimo año se podría prescindir del seguimiento con PSA dado que, aunque existen progresiones «tardías», éstas son anecdóticas.

## Seguimiento de radioterapia externa y braquiterapia

El tratamiento mediante radiación ionizante provoca la muerte celular a través de múltiples mecanismos, pero de manera lenta y gradual. No es infrecuente que el **nadir**, que es la cifra más baja de PSA tras el tratamiento, se alcance en un periodo largo, incluso después de 3 años o más de realizado el tratamiento, en especial si el paciente se somete a hormonoterapia adyuvante durante 2 o 3 años. Por ello, sería recomendable un periodo de al menos 5 años de seguimiento en Atención Especializada. A partir de éste, con el **nadir** de PSA previsiblemente alcanzado, el seguimiento en Atención Primaria incluiría la determinación anual de PSA.

Los criterios de progresión tras radioterapia o braquiterapia [3] son los mismos en ambos casos. Se considera progresión al ascenso del PSA de 2 ng/ml sobre el nadir, es decir, nadir + 2. Así, en un paciente con PSA nadir de 0,8 ng/ml, se consideraría progresión toda elevación por encima de 2,8 ng/ml. En ese momento, la derivación a nuestras consultas debería ser la norma.

## Seguimiento del tratamiento con hormonoterapia

Una vez establecido el tratamiento de deprivación hormonal, y alcanzados niveles de castración de testosterona (menos de 50 ng/dl de testosterona en sangre), el paciente puede ser seguido en Atención Primaria, con determinaciones de PSA y testosterona cada 6 meses. Si en el seguimiento se objetivan niveles de testosterona por encima del umbral de castración, se debe pensar en dos causas principales: incumplimiento terapéutico o bien mala preparación o administración del fármaco.

Dados los efectos secundarios de la terapia de deprivación androgénica, además de las cifras de PSA y testosterona, se debe solicitar un hemograma, además de un perfil lipídico y hepático; este último si se utiliza un antiandrógeno concomitantemente o en monoterapia. Se debe vigilar la función cardíaca por el efecto

depresor de la contractilidad miocárdica del bloqueo hormonal. Además, en los pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante, se debe vigilar la zona de punción del análogo tras la administración.

Ante un cuadro de sofocos en relación con la castración química se puede administrar acetato de ciproterona, iniciando con dosis de 50 mg/día, e incrementado gradualmente si se precisa.

Los pacientes **resistentes a la castración** son aquellos que presentan 3 elevaciones sucesivas de PSA, hasta alcanzar niveles superiores a 2 ng/ml, siempre y cuando la testosterona esté en niveles de castración. La hormonorrefractariedad también se define por la aparición de nuevas lesiones óseas o viscerales [4].

En este contexto, el discurrir de la enfermedad alcanza su etapa final, aunque afortunadamente los nuevos tratamientos consiguen una aceptable tolerancia y calidad de vida. Aquí, el manejo de las complicaciones (dolor, sangrado, anorexia u otras) requiere la participación de Atención Primaria, estando abierta la vía de la derivación cuando el cuadro precise manejo hospitalario.

## Bibliografía

- [1]. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Mateev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración. Act Urol Esp. 2011;35:565-79.
- [2]. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh P. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999;281:1591-7.
- [3]. Roach III M, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sukol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:965-74.
- [4]. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline version 1.1. Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

