Aula de innovación en terapéutica farmacológica

F O R O D E D E B A T E

C á n c e r d e p r ó s t a t a: A c t u a l i z a c i ó n

Colégio Oficial de Médicos. Logroño

Martes 12 de noviembre de 2013

Fernando Martínez Castellanos

Jefe del servicio de Urología

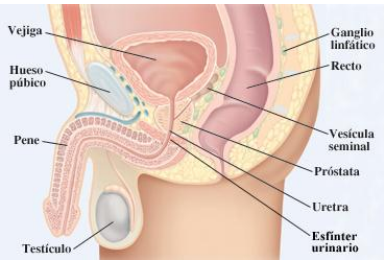
Hospital San Pedro. Logroño

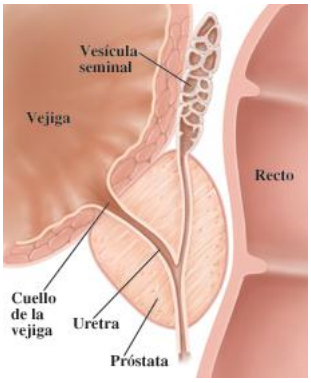
Aspectos generales

¿Que es la próstata?

La próstata es un órgano accesorio del aparato reproductor masculino. Su función principal es la de contribuir a la capacitación del semen y para esto utiliza una proteína que se segrega en las glándulas prostáticas que es el antígeno prostático especifico (PSA), licua el semen y facilita la fecundación. Desde hace unos 30 años sabemos que el PSA se puede determinar en sangre, y que es un marcador del cáncer de próstata (CP) y se utiliza tanto en el diagnostico como en el seguimiento del CP.

¿QUE ES LA PRÓSTATA?





La próstata tiene el tamaño y la forma de una castaña, pesa alrededor de 20 gr. en adultos sanos y está situada por encima del recto y por debajo de la vejiga lo que es importante en relación con los efectos secundarios que pueden producir los distintos tratamientos del CP.

La próstata está formada por tejido glandular rodeado de una matriz de músculo liso.

El crecimiento de la glándula prostática está controlado por diferentes hormonas, particularmente los andrógenos (hormonas sexuales masculinas, por ejemplo, testosterona).

La testosterona se une a los receptores de andrógenos en la próstata activando genes de respuesta a andrógenos y promueve el crecimiento prostático. Sin embargo, su metabolito dihidrotestosterona (DHT) es incluso más activo que la testosterona. En la glándula prostática la testosterona es transformada en DHT por una enzima denominada 5α-reductasa.

El tumor más importante de la próstata es el adenocarcinoma convencional prostático, alrededor de un 90% son adenocarcinomas hacinares que se localizan preferentemente en la zona periférica de la próstata aunque también pueden aparecer en la zona central y transicional.

Existe una gran variabilidad geográfica internacional e interregional de la incidencia de CP lo que indica que se saben muy pocas cosas sobre como y porque se produce el CP.

La aparición del CP está sometida a diversos factores de riesgo y su incidencia es cada vez mayor en: Norteamérica, Oceanía, norte y oeste de Europa y tiene menos incidencia en: Asia, África y Oriente Medio.

La mortalidad es mayor en los países menos desarrollados: America del Sur, Caribe, África Subsahariana, Australia, Nueva Zelanda y es menor en países Asiáticos.

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

- El >10% de casos de cáncer en el mundo (20% en países desarrollados).
- Incidencia: 680.000 nuevos casos /año.
- Causa 258.100 muertes/año (89.000 en Europa y 32.000 en Norteamérica).
- La prevalencia, calculada en un periodo de 5 años se estima en 2.368.000
- (80% en países desarrollados)
- En Europa es la neoplasia sólida más común e incluso supera al cáncer de pulmón y al colorrectal.
- En España, en medicina pública y según el INE en 2010 / 19.100 casos y 5.800 muertes.

La tasa de incidencia estandarizada se estima en 82,27/100.000.

La edad media de diagnóstico es a los 69 años

Mediana de PSA 8ng/ml

El 80-90% de los CP son canceres clínicamente localizados.

El 50% de los cánceres de próstata son de riesgo intermedio o alto.

Factores de riesgo:

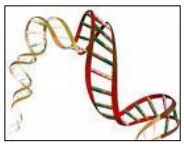
Antecedentes familiares: Hasta un 10% de los CP son hereditarios y hereditarios quiere decir que haya tres familiares de primer grado con CP o que haya 2 en que la enfermedad se haya desarrollado tempranamente (edad entre 55 – 60 años).

La raza: La incidencia en afroamericanos es un 40-80% mayor que en caucásicos. Además en los negros la evolución del CP es más agresiva.

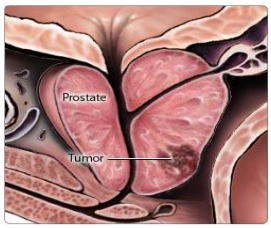
Dieta: Las dietas grasas parecen favorecer la aparición del CP. El papel que puede desempeñar la obesidad está controvertido.

El estilo de vida también puede influir. Por ejemplo un asiático a la segunda o tercera generación de vivir en Norteamérica por el estilo de vida y factores externos tiene más probabilidad de desarrollar un CP.
La edad: el estimulo androgénico (testosterona y DHT) son factores iniciadores y de promoción del CP.

Factores de Riesgo



Antecedentes familiares
10% de CP Hereditario



Factores externos

Exposición a luz ultravioleta (vitD)
No asociación con consumo de alcohol
Tabaco(controvertido); cadmio y mutación del gen p53.

Raza.
Riesgo en afroamericanos 40-80% mayor que caucásicos

Estilo de vida (dieta grasa)

Edad y estímulo androgénico(T y DHT)

Heindenreich A. et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2007

Granado de la Orden S, et al. Actas Urol Esp. 2006; 30(6):574-82.

Historia natural

El CP suele comenzar por lesiones preneoplásicas, como neoplasia intraepitelial, luego se confina al órgano, avanza localmente, falla el PSA, aparece la progresión linfática, se disemina y se hace castracion/resistente. Esta evolución del CP puede durar entre 11.5 a 13 años aunque también puede ser más rápida dependiendo de la diferenciación del tumor.

Diagnostico:

Se basa en una clínica muy inespecífica. Prácticamente todos los procesos prostáticos presentan la misma clínica, salvo en el caso de un CP diseminado

en el que los dolores óseos pueden ser sugestivos de la presencia de metástasis óseas lo que sucede en un 5-10 % de los CP.
Un dato importante es la determinación de PSA que es órgano especifica pero no es cáncer/especifica y que tiene valor sobre todo cuando está por encima de 10 ngr que es cuando aumenta muy significativamente la probabilidad de que exista un CP.
Para el diagnostico es muy importante el tacto rectal en el que la próstata aparece dura e irregular. Es una prueba barata pero tiene bastante variabilidad interobservacional, lo que significa que distintos urólogos pueden interpretarla de manera muy diferente.
Cuando el tacto rectal o el PSA o los dos son positivos está indicada la realización de una ecografía transrectal con biopsia con lo que puede quedar diagnosticado el CP con el grado de Gleason que es un grado anatomo-patológico de malignidad.

¿Qué factores influyen para definir la estrategia terapéutica?

Con todos estos datos es necesario hacer pruebas de imagen y proceder a realizar el estadiage del tumor y dependiendo de él se decide el tratamiento de acuerdo con la opinión del paciente.

Estadiaje Cáncer de Próstata.Clasificación TNM

T: Tumor primario
Tx = No se puede evaluar
T0 = No hay evidencia
T1 = Tumor no evidente clinicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen **T1a; T1b; T1c**
T2 = Tumor limitado a la próstata **T2a; T2b; T2c**
T3 = Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática **T3a; T3b**
T4 = Tumor fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica

N: Ganglios linfáticos regionales
Nx = No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0 = No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1 = Metástasis ganglios linfáticos regionales

M: Metástasis a distancia
Mx = No se pueden evaluar
M0 = No hay metástasis a distancia
M1 = Metástasis a distancia **M1a** = Ganglios linfáticos no regionales **M1b** = hueso **M1c** = otras localizaciones

Roberto Llanera Ibarguren

Jefe de sección. Servicio de Urología

Hospital de Cruces. Bilbao

Detección del cáncer de próstata: de la biopsia a la cirugía

A partir del año 1978 empezaron a diagnosticarse los CP a través de la determinación de PSA descubierto por Huang, un coreano que trabajaba en la oficina del forense de Los Angeles y que lo utilizó para identificar si los fluidos que encontraban en casos criminales podían ser o no semen humano. Posteriormente se descubrió que esta proteína también podía detectarse en sangre. El PSA ha servido para mucho pero también ha contribuido a complicar muchas veces las cosas porque no es un marcador absolutamente ideal. No sirve para diagnosticar todos los casos y no permite diferenciar bien los estadios de la enfermedad, es decir le faltan sensibilidad y especificidad. Sí ayuda para conocer el control de la enfermedad. Cuando se ha intervenido a un paciente o se le ha irradiado, posteriormente las concentraciones de PSA tienen verdadera validez porque hay muchos pacientes que no tienen un PSA

elevado, es decir, por encima de 4 ngr que es el nivel consensuado como normal, pero hay grandes series estadísticas en que pacientes con cifras inferiores a 4 ngr si tienen un CP. Incluso con un PSA de 0.05 ngr puede haber un 6.6% de pacientes con CP. Es decir, que la determinación de PSA no sirve mucho para el diagnostico y hay que recurrir a otras pruebas.

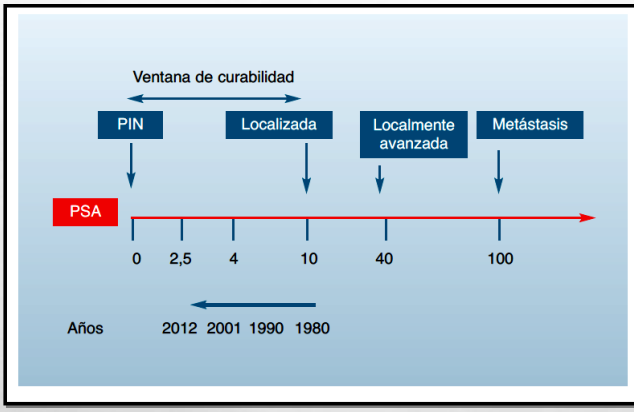


Figura 1: Niveles de PSA como indicadores de la evolución del cáncer de próstata y evolución del punto de corte (1980-2012).

PSA: antígeno prostático específico; PIN: neoplasia intraepitelial prostática

Tabla 2: Relación entre el nivel de PSA, la prevalencia de CaP y la agresividad tumoral (Gleason ≥ 7).

Nivel PSA ng/ml	*n*	Hombres con CaP *n* (%)	Hombres con CaP de alto grado *n* (%)
< 0,5	486	32 (6,6)	4 (12,5)
0,6 – 1,0	791	80 (10,1)	8 (10,0)
1,1 – 2,0	998	170 (17,0)	20 (11,8)
2,1 – 3,0	482	115 (23,9)	22 (19,1)
3,1 – 4,0	193	52 (26,9)	13 (25,0)

PSA: antígeno prostático específico; CaP: cáncer de próstata.

[6]Adaptada de Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004; 350:2239-46.

Se habla mucho del screening del CP y hay distintas corrientes de opinión al respecto. La corriente americana, hasta hace pocos años, propugnaba el hacer un screening masivo, indiscriminado, en busca del CP y según ella a todos los

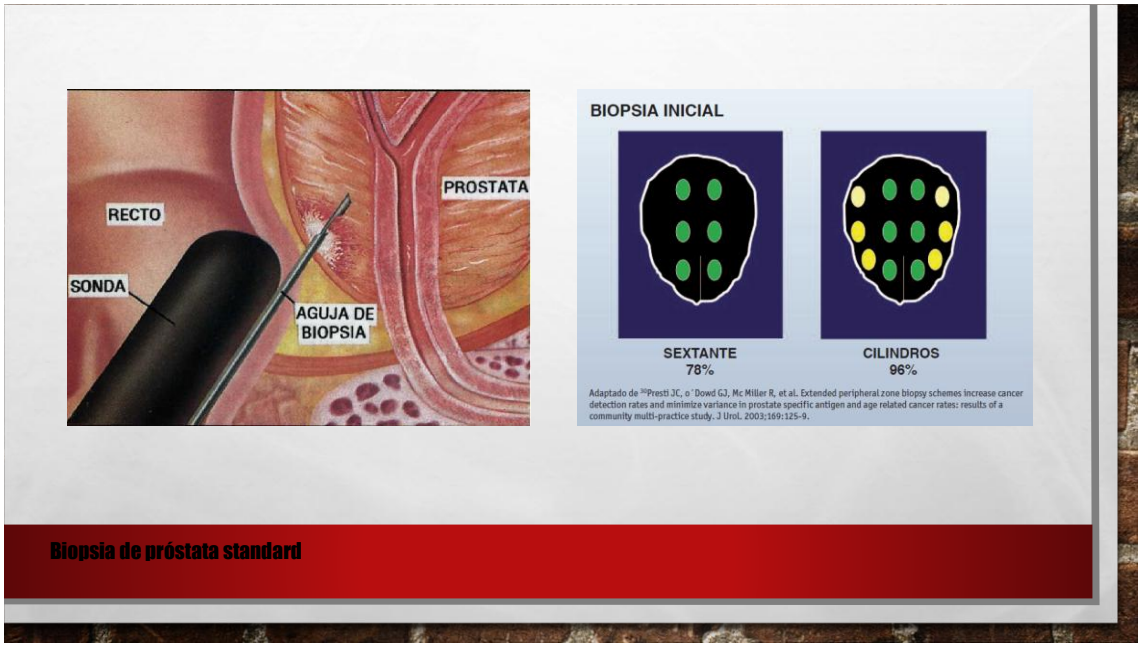
pacientes había que hacerles un tacto rectal y un PSA y posiblemente biopsia. Esta actitud estaba apoyada por determinados condicionamientos sociológicos Actualmente y en Europa la actitud es diferente, se puede evitar hasta un 32% de mortalidad mediante un diagnostico precoz y solamente mueren por causas directamente relacionadas con el CP el 15 % de los pacientes que lo padecen. La idea actual es tratar de discernir que pacientes son los que se van a beneficiar de ese diagnóstico y por ello de un tratamiento radical.

En 2011 la Asociación Europea de Urología acepta el screening en el sentido de evaluar todos los pacientes posibles pero teniendo claro que de cada 1.000 pacientes evaluados habrá que tratar a unos 14 para salvar una vida.

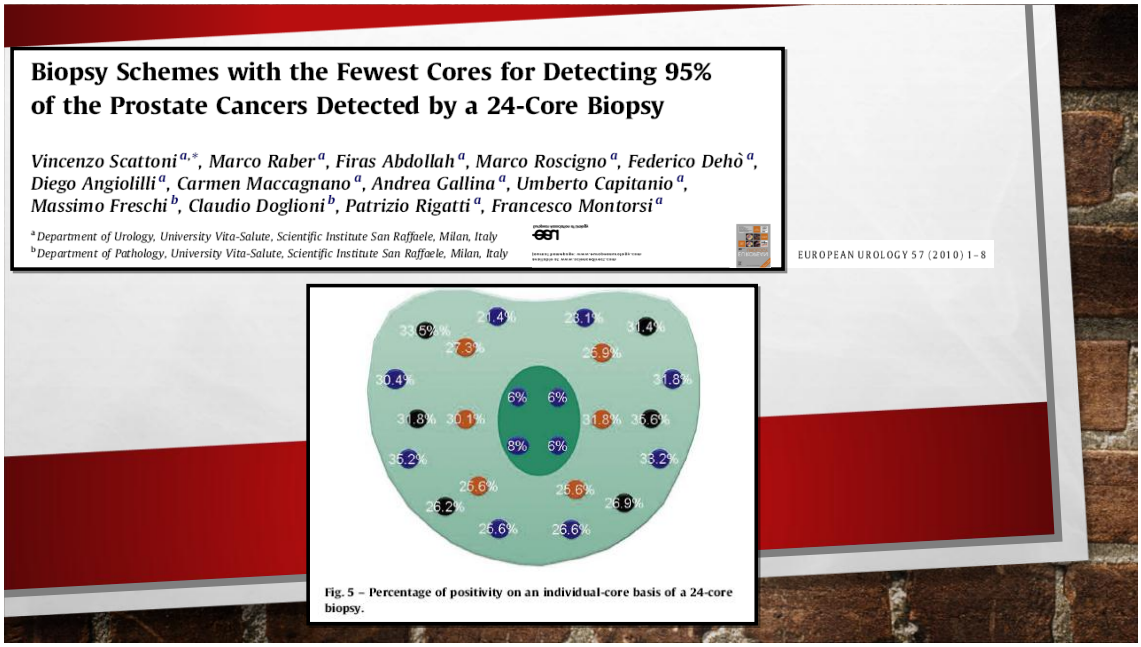
De tal manera que la NCCN empieza a poner en duda la idea del screening sistemático. Trabajos europeos ponen en evidencia que el screening sistemático, es decir a todos los pacientes por encima de los 50 años, puede reducir la mortalidad por CP hasta en un 32% en los pacientes que tienen entre 55 y 69 años. Ese mismo año la Asociación Americana de Urología recomienda que en pacientes menores de 40 años nunca hay que hacer un screening con PSA y tampoco está recomendado en los pacientes entre 40 y 54 años. Entre los 55 y 69 años hay que dar información a los pacientes concienciándolos de que es necesario evaluar (PSA, biopsia, etc.) a 1.000 para salvar una vida. Recomiendan una determinación de PSA, en este rango de edad, cada dos años cuando está elevado y no se recomienda hacer screening con determinación de PSA por enzima de los 70 años o cuando la expectativa de vida es de 10 a 15 años.

Nuestra actitud personal es hacer screening en pacientes con antecedentes familiares, o de raza negra o que tienen sintomatología miccional.

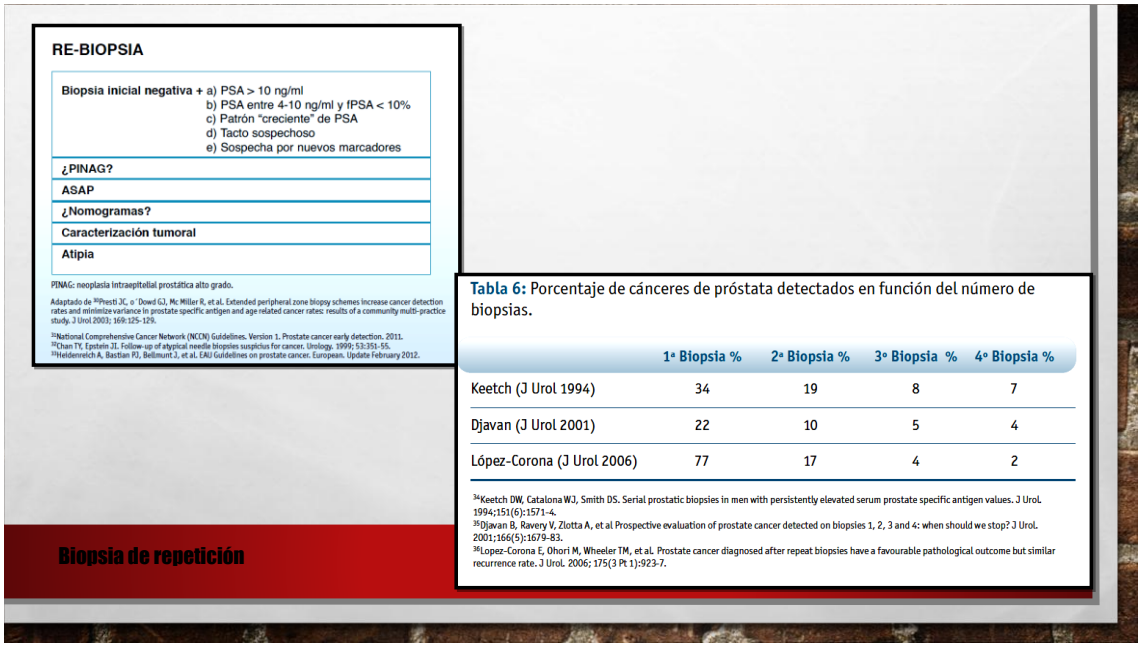
Actualmente existen muchas maneras de interpretar el PSA y de hecho puede relacionarse con la edad, con el volumen de la próstata, etc. Es interesante realizar biopsia cuando el paciente aporta un historial de determinaciones de PSA creciente. También conviene realizar la biopsia cuando el paciente tiene un PSA por encima de 3.5 o de 4.



La biopsia se realiza por vía transrectal, conviene tomar no menos de 12 muestras, que hoy es el estándar, para tratar de diagnosticar el mayor número de pacientes con la primera biopsia y no tener que repetir la exploración.
Hay autores que afirman que practicando una primera biopsia de 24 cilindros se pueden llegar a diagnosticar el 95% de los pacientes que tienen un tumor.



A medida que se van realizando biopsias sucesivas va disminuyendo el rendimiento diagnóstico.



RE-BIOPSIA

Biopsia inicial negativa + a) PSA > 10 ng/ml
b) PSA entre 4-10 ng/ml y fPSA < 10%
c) Patrón "creciente" de PSA
d) Tacto sospechoso
e) Sospecha por nuevos marcadores

¿PINAG?

ASAP

¿Nomogramas?

Caracterización tumoral

Atipia

PINAG: neoplasia intraepitelial prostática alto grado.

Adaptado de [30]Presti JC, o´Dowd GJ, Mc Miller R, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol 2003; 169:125-129.

[31]National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Version 1. Prostate cancer early detection. 2011.
[32]Chan TY, Epstein JI. Follow-up of atypical needle biopsies suspicius for cancer. Urology. 1999; 53:351-55.
[33]Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. European. Update February 2012.

Biopsia de repetición

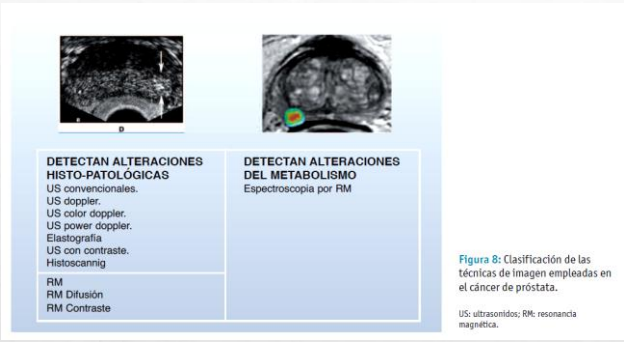
Tabla 6: Porcentaje de cánceres de próstata detectados en función del número de biopsias.

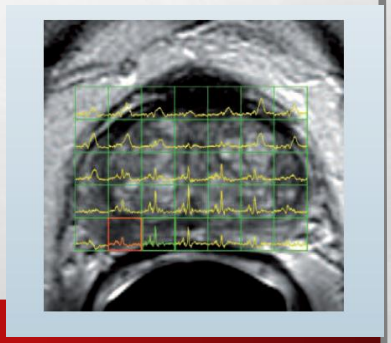
	1ª Biopsia %	2ª Biopsia %	3ª Biopsia %	4ª Biopsia %
Keetch (J Urol 1994)	34	19	8	7
Djavan (J Urol 2001)	22	10	5	4
López-Corona (J Urol 2006)	77	17	4	2

[34]Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994;151(6):1571-4.
[35]Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol. 2001;166(5):1679-83.
[36]Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler TM, et al. Prostate cancer diagnosed after repeat biopsies have a favourable pathological outcome but similar recurrence rate. J Urol. 2006; 175(3 Pt 1):923-7.

Actualmente la tendencia es realizar una primera biopsia, llevar a cabo quizás una segunda bien hecha, sistemática, con un buen número de cilindros y si es negativa hay que pensar que no existe ninguna alteración que pueda ser diagnosticada.

Lo ideal es contar con la colaboración de un buen servicio de radiodiagnóstico y radiología oncológica para intentar que el paciente sea diagnosticado con la primera biopsia. Se utiliza mucho la RM que facilita estudiar el metabolismo de las células prostáticas lo que permite medir si la célula se está alimentando de citrato o de colina y calcular un cociente de tal manera que puede establecerse hacia que parte de la próstata merece la pena orientar la biopsia. En este sentido están apareciendo actualmente numerosas publicaciones y se está intentando establecer un consenso que permita mejorar el rendimiento de las primeras biopsias.





Métodos de ayuda para la biopsia

Si todas las exploraciones concluyen en la presencia de un tumor es necesario estratificar a los pacientes en función del riesgo que tienen y establecer una actitud terapéutica individualizada.

Tabla 11: Grupos de riesgo definidos por la última edición de la NCCN, en CaP clínicamente localizado.

Grupos de riesgo	Estadío clínico	PSA	Cilindros Gleason	positivos	PSA D
LOCALIZADO					
Muy bajo riesgo	T1c	< 10 ng/ml	≤ 6	< 3/< 50%	< 0,15
Bajo riesgo	T1-T2a	< 10 ng/ml	< 6		
Riesgo intermedio	T2b-T2c	10 - 20 ng/ml	=7		
Alto riesgo	T3a	> 20 ng/ml	8 - 10		
AVANZADO					
Muy alto riesgo	T3b-T4				

Adaptado de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Prostate cancer. Update 2012.

Grupos de riesgo…una vez diangosticado el CaP…para orientar el tratamiento

Cada vez hay más pacientes en los que se ha “perseguido” un diagnostico de CP y una vez encontrado el tumor no son tributarios de tratamiento quirúrgico o radioterápico y se les puede dejar en situación de vigilancia activa (VA) durante la que hay que estar muy en contacto con el paciente y establecer un

calendario de pruebas de seguimiento para tener controlado que el tumor no pueda diseminarse o extenderse a nivel local.

Tabla 12: Recomendaciones terapeúticas de la Guía NCCN según los grupos de riesgo, en CaP clínicamente localizado.

Grupos de riesgo	Expectativa de vida	PSA
Muy bajo riesgo	< 20 años > 20 años	VA = bajo riesgo
Bajo riesgo	< 10 años > 10 años	VA VA, RT/BT, PR (+LFD si N+ > 2%)
Riesgo intermedio	< 10 años > 10 años	VA, RT/BT (+DA) RT/BR (+DA), PR (+LFD si N+ > 2%)
Alto riesgo		RT/BT + DA (concominante, adyuvante, neoadyuvante)
Muy alto riesgo	Casos selecionados	PR + LFD RT + DA, RT + BT PR + LFD, DA

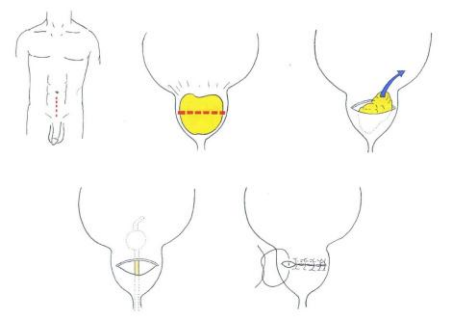
BT: braquiterapia; DA: deprivación androgénica; LFD: linfadenectomía; PR: prostatectomía radical; RT: radioterapia; VA: vigilancia activa; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Prostate cancer. Update 2012.

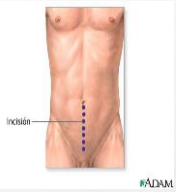
Orientación terapeútica

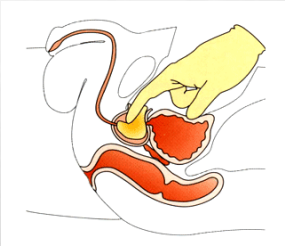
Tratamientos:

Prostatectomía radical con extirpación completa de la próstata que se puede hacer de tres maneras distintas. Hasta hace poco tiempo lo habitual era la cirugía abierta que conlleva un mayor riesgo de sangrado, la producción de una cicatriz en el paciente y un postoperatorio más largo. Después se estableció la cirugía laparoscópica que exige un aprendizaje bastante preciso y luego la cirugía robótica que ha simplificado considerablemente todas estas técnicas y que minimiza los riesgos de efectos secundarios. Nuestra experiencia en cirugía robótica es actualmente de un año y comprobamos que ha supuesto un gran avance en cuanto a tiempos quirúrgicos y postoperatorios del paciente y en la evitación de efectos secundarios. Debería poder ofrecérsele esta terapia a todos los pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico.

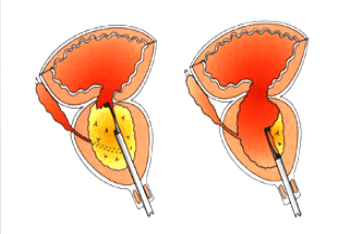
Las técnicas quirúrgicas más habituales son: a) adenomectomía prostática, b) en los tumores benignos, que no son muy grandes se puede realizar una prostatectomía transuretral y c) la prostatectomía total en tumores algo más grandes pero localizados y que exige realizar una anastomosis de la vejiga con la uretra que puede causar una incontinencia urinaria.

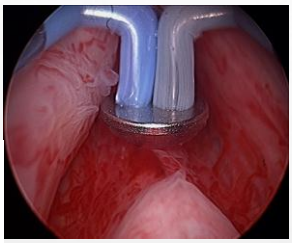


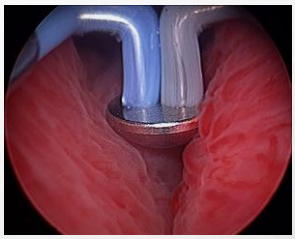


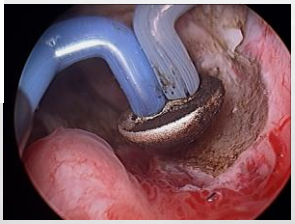


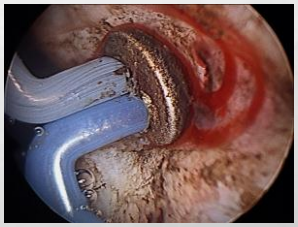
Adenomectomía prostática



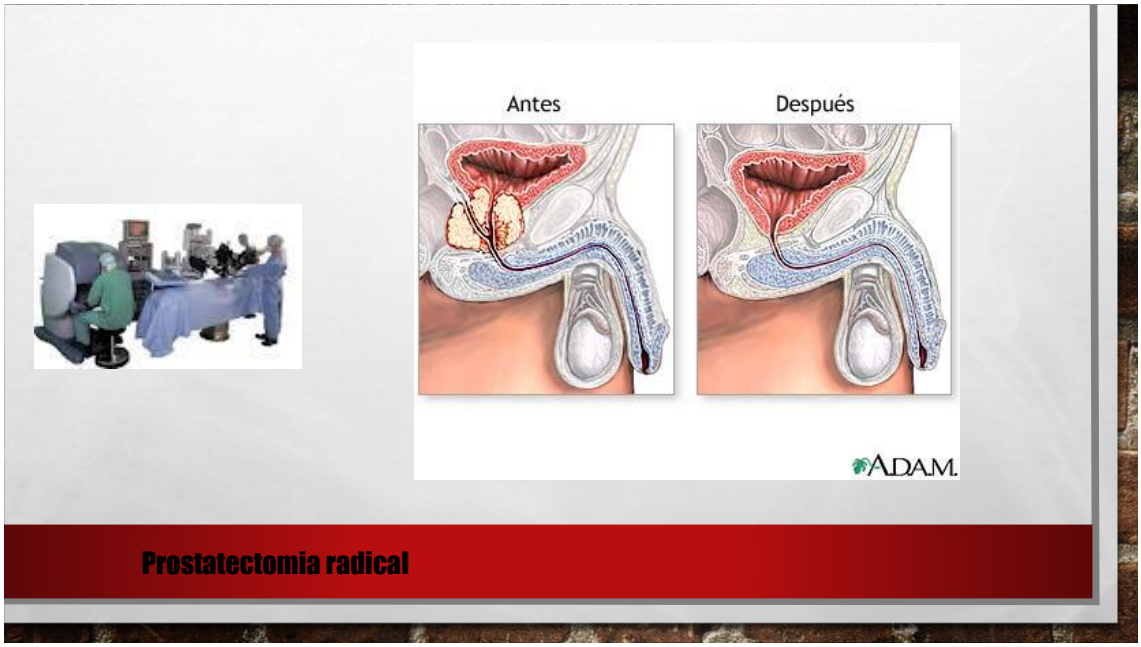








Resección transuretral prostática RTUP



La cirugía robótica es extraordinariamente precisa y todos los tejidos se benefician de la disección cuidadosa que puede realizarse con esta técnica, evitando que los nervios y los vasos que circundan la próstata no sean dañados con lo que la incontinencia urinaria y la impotencia pueden evitarse al máximo posible.

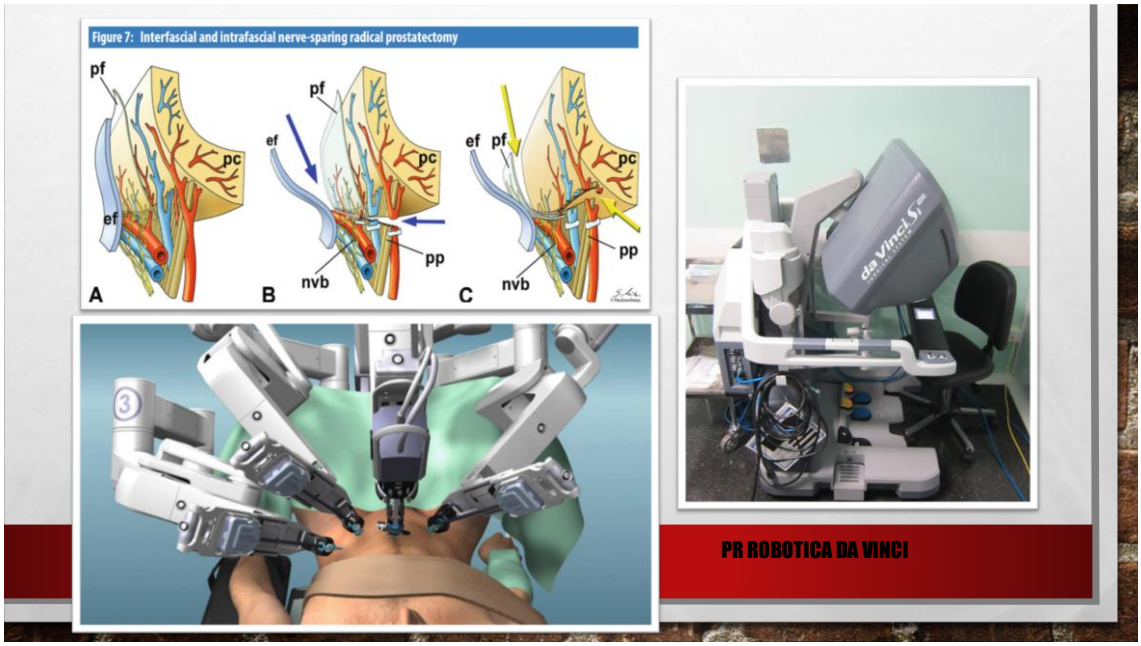


Tabla 14: Comparación de los resultados obtenidos con las diferentes opciones de prostatectomía radical (robótica, laparoscópica, abierta).

	Robótica *n* = 160	Abierta *n* = 60	Laparoscópica *n* = 63	*p*
Estancia hospital	4 (3-4)	4 (3-5)	2 (2-3)	< 0,001
Dolor post (EAV)	1 (1-2)	5 (2-6)	1 (1-1)	< 0,001
Pacientes transfundidos			8	
Intraoperatorio	11 (6,8%)	3 (4,9%)	0*	< 0,01
Postoperatorio	4 (2,5%)	8 (13%)**	4 (3%)	< 0,001
Remisiones completas	96%	91%	96%	*
Progresión (PSA < 0,4)	12%	10	9%	N.S.
Márgenes (+) ápex	15	11%	20	N.S.
SF36 (9 meses)	104 (98-106)	108 (107-109)	102 (99-104)	< 0,001
IIEF > 15% (1 mes)	27%	0%	10%	
IIEF > 15% (12 mes)	20%	0%	20%	

[61]Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía (AETSA).

Tipos de PROSTATECTOMIA RADICAL

Otro posible tratamiento es la radioterapia.
Las grandes series estudiadas a 10 o 15 años después del tratamiento no muestran grandes diferencias de eficacia en términos de supervivencia entre la cirugía y la radioterapia.

Susana Pérez Echagüen

Servicio de Radioterapia

Hospital San Pedro Logroño

Introducción a la radioterapia oncológica

La oncología radioterápica es una especialidad medico/quirúrgica que se encarga fundamentalmente del diagnostico, cuidado clínico y tratamiento del paciente oncológico. Su principal arma terapéutica son las radiaciones ionizantes administradas como: radioterapia externa, braquiterapia o radioterapia metabólica.
La radioterapia externa se produce cuando el foco emisor de la radiación está separado del paciente, como es lo que inicialmente se hacia con las unidades

de cobalto, que a lo largo de la historia han pasado desde las mas antiguas a otras más modernas y producían siempre la misma energía de radiación. El progreso ha hecho que las unidades de cobalto hayan ido siendo sustituidas por los aceleradores lineales que también son focos emisores de radiación generada de forma artificial. Los aceleradores lineales producen diferentes tipos de energías con lo que se puede conseguir modular mejor el tipo de radiación que se quiere administrar y además se le pueden acoplar sistemas de imágenes que permiten ir viendo el propio tumor, adaptar mejor el tratamiento a su localización y lesionar lo menos posible los órganos próximos.

La braquiterapia representa la faceta quirúrgica de la especialidad y también consiste en la administración de radiaciones pero en este caso en contacto directo con el tejido tumoral, incluso en su interior, y se pueden administrar en múltiples localizaciones. Las fuentes radiactivas están en contacto o a corta distancia de un tejido o tumor, mediante una aplicación intracavitaria, intersticial o intraluminal.

La braquiterapia arranca con el descubrimiento del radio por el matrimonio Curie (1898) lo que permitió las primeras aplicaciones locales y directas de las radiaciones en el tratamiento de tumores.

La radioterapia metabólica se realiza mediante la utilización de isótopos radioactivos no encapsulados, que una vez incluidos en el torrente sanguíneo se localizan, por afinidad, en el tumor correspondiente depositando allí su radiación.

Cada caso requiere un tratamiento radioterápico individualizado según las características del paciente y del tumor. En un mismo paciente se pueden emplear diferentes tipos de energía así como combinaciones de teleterapia y braquiterapia, según se precise.

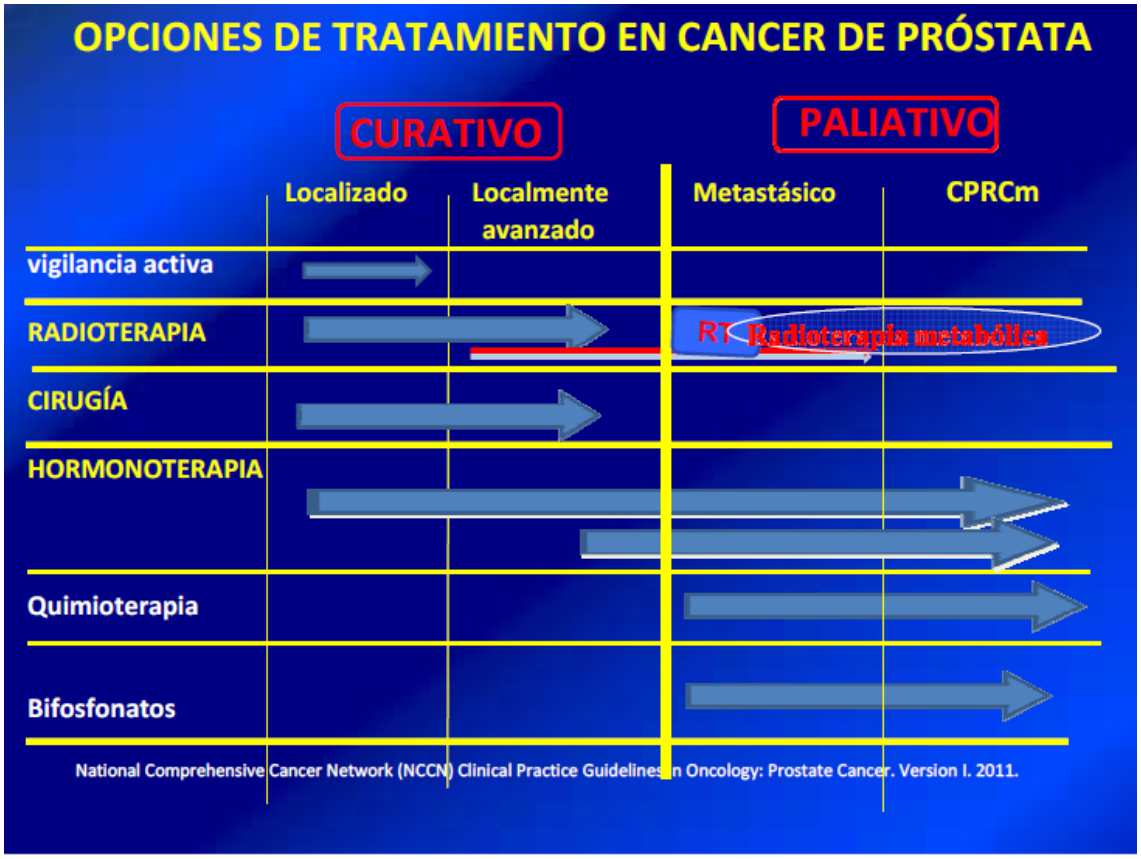
En el CP, junto con la cirugía y la hormonoterapia, la radioterapia representa el tercer pilar fundamental para su tratamiento.

Si el paciente tiene confinado el tumor en su glándula prostática y se decide administrar un tratamiento con intención curativa hay que plantearse utilizar la cirugía, la hormonoterapia o la radioterapia en una de sus modalidades. Si se trata de un paciente en el que la enfermedad se ha extendido fuera de la próstata entonces la radioterapia tiene un papel preponderante con un objetivo diferente al caso anterior y habría que plantearse la quimioterapia.

La radioterapia juega un papel fundamental según el tipo de paciente. Si existe un tumor localizado, con un PSA bajo y con una evolución lenta hay que establecer una actitud de vigilancia activa con la complicidad del paciente aunque también podría comenzar a utilizarse la radioterapia y la hormonoterapia e incluso la cirugía.

Cuando la enfermedad ya está extendida y existen metástasis la radioterapia también desempeña un papel importante con un objetivo diferente y comenzar a utilizar la quimioterapia y posiblemente bifosfonatos.

En un estadio mas avanzado ya es conveniente que el paciente sea tratado por cuidados paliativos para tratar de conseguirle la mejor calidad de vida posible.



Alfonso Gómez Iturriaga

Servicio de oncología radioterápica

Hospital de cruces. Bilbao

Tratamiento con radioterapia del cáncer de próstata localizado.

1.- <u>La radioterapia.</u>

Las radiaciones actúan a través de dos mecanismos distintos: uno muy físico, en definitiva están constituidas por rayos X de alta intensidad que cuando inciden sobre el material genético de la célula tumoral la destruyen directamente y un segundo mecanismo más indirecto ya que la interacción de la radiación sobre el entorno tumoral causa la liberación de radicales libres que también producen daño a la célula tumoral. El problema más importante de las radiaciones es que no solo afectan a la célula tumoral sino también a los tejidos

sanos próximos a la lesión y por ello hay que evitar en lo posible la incidencia de las radiaciones altas sobre los tejidos sanos.

2.- Papel de la radioterapia en el CP.

La radioterapia desempeña un papel muy destacado en todos los estadíos de la enfermedad. En la enfermedad localizada con riesgo bajo, intermedio o alto la radioterapia tiene un papel importante pero también cuando la enfermedad ya esta diseminada, a la hora de paliar las metástasis. En este sentido prácticamente todas las guías de actuación señalan que sería importante que el paciente antes de tomar una decisión sobre el tratamiento que va a recibir conociera la opinión de un radioterapeuta oncológico o al menos que se le explicara que supone el tratamiento radioterápico como una alternativa al tratamiento quirúrgico.

En USA el 50% de los pacientes mayores de 60 años reciben como tratamiento algún tipo de radiación y a medida que aumenta más la edad el tratamiento radioterápico incrementa la frecuencia de su utilización

3.- Tipos de radioterapia que se usan en el CP.

Radioterapia externa con aceleradores lineales de electrones cuyo problema principal es que la radiación debe atravesar todos los tejidos hasta depositarse en la próstata.

Radioterapia interna o braquiterapia, mediante la introducción de aplicadores o sustancias radioactivas dentro del propio tumor para controlar la enfermedad lo que permite hacer el tratamiento de forma más rápida y precisa.

Es importante controlar los efectos secundarios de la radioterapia y a ese respecto es necesario considerar que hay dos órganos muy próximos a la próstata que son la vejiga y el recto que están en íntimo contacto con la glándula y a la hora de administrar tratamiento radioterápico sobre la próstata existe regiones del recto y la vejiga que pueden recibir dosis de radiación que al actuar sobre tejidos sanos van a ser las responsables de los efectos secundarios.

A los pacientes, cuando se ha decidido utilizar radioterapia, se les hace un scanner sobre cuyas imágenes tridimensionales se delimitan las zonas que se quiere irradiar lo que permite diseñar desde donde y como se puede administrar la radioterapia para que llegue de forma lo más precisa posible a la zona que se desea tratar. Cuando se utiliza radioterapia externa de forma

exclusiva se administra durante 7- 8 semanas de forma diaria descansando el fin de semana, cuando se administra combinada con braquiterapia el tratamiento con radioterapia externa dura 3-4 semanas.

Los efectos secundarios más frecuentes son los que derivan de la acción de la radiación sobre la vejiga y el recto. A las 3-4 semanas de tratamiento pueden aparecer disuria y polaquiuria, heces blandas y molestias al hacer la deposición. Estos síntomas pueden controlarse bastante bien con medicación específica y suelen desaparecer al mes de tratamiento. A partir de los tres meses pueden aparecer efectos crónicos como sangrado rectal, generalmente en menos de un 5% de los pacientes y alteraciones de la función sexual en aproximadamente el 50% de los pacientes cuando no se utiliza tratamiento hormonal.

4.- Relación entre la dosis administrada y el control de la enfermedad.

En general a mayor dosis administrada se produce mayor curación de la enfermedad. El problema es que el aumento de radiación incrementa los efectos secundarios. La evolución de la tecnología ha permitido ir focalizando cada vez mejor la dosis de radioterapia sobre la próstata y evitar así muchos efectos secundarios. Actualmente se utiliza en este sentido la radioterapia de intensidad modulada con lo que se ha conseguido reducir la toxicidad rectal desde un 15-20 % a menos de un 5 % de los pacientes.

Un problema para focalizar la radiación sobre la próstata es que es un órgano que puede moverse en función del llenado del recto y la vejiga. Actualmente existe la posibilidad de ir localizando la próstata, con los mismos aparatos que sirven para irradiar, cada día antes de administrar la radiación mediante la inclusión de granos de oro en el órgano que permiten visualizar su situación de forma muy precisa lo que permite hacer un hipofraccionamiento que consiste en administrar dosis mas altas por sesión y en lugar de 7-8 semanas administrarla en 4-5 semanas e incluso hay un tendencia en los últimos años que se llama "*hipofraccionamiento extremo"* que permite administrar en 5 sesiones en una sola semana todo el tratamiento. Los datos que hay al respecto sobre esta pauta son aun muy preliminares y habrá que esperar algún tiempo para conocer bien sus resultados.

La segunda forma de utilizar estos tratamientos es la radioterapia interna colocando aplicadores dentro de la próstata.

Los primeros implantes se hicieron en 1910 cuando se colocaban agujas de radio radioactivo dentro de la próstata pero ha habido una evolución tecnológica importante: En los años 70 se describen los implantes quirúrgicos, se abría la cavidad abdominal y se colocaban las semillas dentro de la próstata. El problema de estas técnicas es que la distribución de las semillas dentro de la próstata no era nada buena y los controles de la enfermedad que se conseguían eran muy malos. En los años 80 se comienza a localizar el implante de semillas mediante ecografía y su distribución y el control de la enfermedad comenzaron a ser mucho mejores.

Actualmente se utilizan dos técnicas de braquiterapia una es "*la braquiterapia de baja tasa"* en la que se colocan semillas radioactivas dentro de la próstata y una *radioterapia de alta tasa* en la que se colocan unas agujas dentro de la próstata y a su través se envía la radiación dentro del órgano. Las semillas se utilizan fundamentalmente en pacientes de bajo riesgo con resultados excelentes. Ya hay pacientes con supervivencia de 10-15 años en los que el control bioquímico alcanza el 95 % de los pacientes. La braquiterapia con agujas se utiliza en pacientes con riesgo intermedio o alto combinada con radioterapia externa durante 3-4 semanas.

Las ventajas de la braquiterapia residen en que es la técnica con mayor precisión de las que se disponen hoy en día: permite administrar más dosis, la radiación que reciben los órganos sanos es más baja y se puede reducir el tiempo global empleado en el tratamiento.

5.- <u>Tratamiento hormonal.</u>

El CP se nutre de la hormona masculina para poder crecer de tal manera que podemos administrar tratamiento hormonal bloqueando la producción de testosterona y de esta manera ir controlando el crecimiento del tumor. La combinación de hormonoterapia con radioterapia incrementa notablemente las tasas de curación sobre todo en pacientes de alto y bajo riesgo.

Cuando el paciente tiene un tumor de alto riesgo la idea sería administrar inyecciones de hormonas trimestrales o semestrales durante dos o tres años y cuando es de riesgo intermedio la idea es administrarlas durante 6 meses aunque con la evolución tecnológica que permite dar dosis más altas de radiación esta pauta empieza a estar controvertida.

El resultado de estas pautas combinadas lleva a obtener una supervivencia a los 10 años en pacientes de bajo riesgo entre un 90 y 100% aunque dentro de estas series puede que se encuentren incluidos pacientes a los que lo mejor era no haberles hecho nada más que una vigilancia activa sin tratarles. En riesgo intermedio la supervivencia se sitúa entre el 80 y 95 % y en alto riesgo entre el 65 y 90 %

6.- Líneas de futuro.

En cuanto a la radioterapia es importante la velocidad de administración de la radiación, antes se empleaban 15-20 minutos mientras que en los últimos años se pueden emplear entre 7 y 10 minutos. Hoy en día se dispone de aparatos que pueden administrar la misma dosis incluso en 2 minutos lo que es muy beneficioso sobre todo si se sabe que la próstata se puede mover durante el tratamiento con radiaciones.

También esta evolucionando el campo de la imagen en el tratamiento del CP sobre todo por lo que respecta a la visualización de la próstata. Actualmente con RM puede distinguir la zona donde se encuentra el tumor y delimitarlo muy bien con resonancia multiparamétrica que permite no solo visualizar la imagen anatómica de la próstata sino que es capaz de predecir la agresividad del tumor y su distribución lo que puede llevar en un futuro muy próximo a localizar más aun la radiación dentro del mismo órgano en las zonas más afectadas

7.-Conclusiones.

Se están consiguiendo resultados excelentes mediante la radioterapia en el tratamiento del CP y es esencial la mejoría que se está consiguiendo en la calidad de vida de los pacientes. En un estudio publicado en 2008, probablemente el que mejor ha valorado la calidad de vida, se llega a la conclusión de que la cirugía producía impotencia sexual en el 50 % de los pacientes mientras que la radioterapia externa y la braquiterapia la causan en un 30%. Incontinencia urinaria en un 25% con cirugía y tasa más bajas con radioterapia. Tanto las alteraciones rectales como intestinales eran más frecuentes con la radioterapia.

La radioterapia puede curar el CP y de hecho lo cura, los resultados de la radioterapia son similares a los de la cirugía en todos los estadios de la enfermedad, en algunos casos es necesario administrar tratamiento hormonal con la radioterapia sobre todo en pacientes de alto riesgo. Se ha desarrollado

mucho la tecnología con técnicas de intensidad modulada y de obtención de imágenes con gran precisión que permiten disminuir y focalizar mejor las dosis de radioterapia y aparece el nuevo concepto de hiperfraccionamiento que permite administrar la radiación en menos tiempo.
Los retos en un futuro consisten en dilucidar mejor que pacientes se benefician más de la cirugía o de la radioterapia, definir mejor los pacientes que no precisan tratamiento y por último como se pueden aumentar las dosis de radiación sobre el tumor para mejorar la eficacia.
Todos los pacientes deben tener la oportunidad de optar por un tratamiento radioterápico si lo consideran oportuno para lo que debe ser debidamente informados.

Gustavo Ossola.

Jefe del Servicio de Oncología Médica

CIBIR. Logroño

Presentación ponencia de Oncología Médica

El problema del CP ofrece varias vertientes. Todos los hombres, si vivieran el tiempo suficiente, desarrollarían a lo largo de su vida un CP. Muchos pacientes con CP es probable que no necesiten tratamiento sino únicamente un seguimiento preciso. Hasta hace poco pensábamos que el CP era una enfermedad no localizada que afectaba a toda la glándula pero cada día están teniendo más auge las técnicas de erradicar el tumor localizado dentro de la próstata o el tumor predominante dentro de la próstata, técnicas seguidas por la universidad de Londres. En los últimos años ha ido creciendo la posibilidad de que la oncología médica pueda tratar los tumores localizados.

Edelmira Vélez de Mendizábal.

Jefa de sección de Oncología Médica

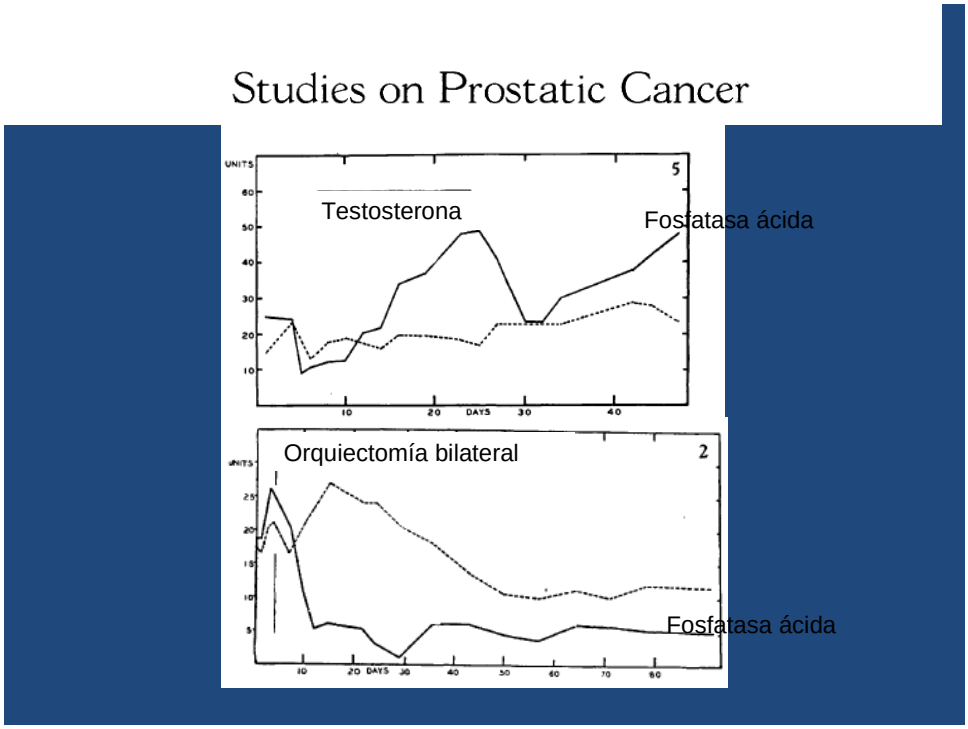
Hospital San Pedro. Logroño

Nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

En los últimos tiempos se han abierto muchas expectativas para el tratamiento del CP fundamentalmente en los pacientes que tienen la enfermedad extendida que es en el tipo de pacientes para el que contamos ahora con más herramientas para controlar la enfermedad.

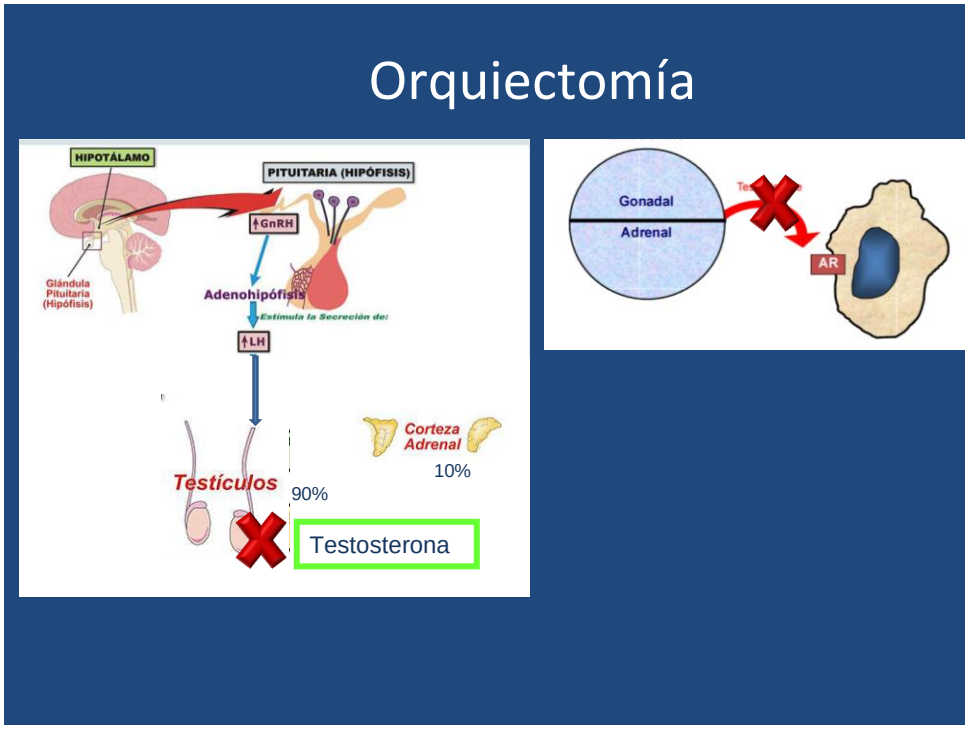
Deprivación androgénica.

Se viene utilizando desde hace muchísimos años y sigue siendo el referente de los nuevos tratamientos. La síntesis de la testosterona se produce fundamentalmente, un 90%, en los testículos, por la estimulación del hipotálamo a la hipófisis y de ahí a los testículos. Solamente un 10% de la testosterona se produce en la glándula suprarrenal. El artículo publicado por Ch Huggins y CV Hodges en 1941 “The effect of castration and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate” fue un hito en la historia de la oncología porque fue la primera vez que se descubría la influencia que podían tener los tratamientos hormonales en la evolución del CP metastático. Fueron los primeros que comprobaron que las metástasis de CP segregaban fosfatasa acida prostática y describieron una relación entre la extensión de la enfermedad y la fosfatasa ácida prostática. Describieron como en un paciente al que se la había hecho una orquiectomia las cifras de fosfatasa ácida bajaban progresivamente y ello se relacionaba con el control del CP avanzado y también comprobaron que si a un paciente se le administraba testosterona la fosfatasa ácida aumentaba indicando que el tumor estaba progresando.



Huggins también estudio la influencia hormonal en otros tipos de tumores, como el cáncer de mama, y ello le valió el premio Nobel. A partir de 1941 se estableció como tratamiento fundamental del CP la deprivación androgénica, fundamentalmente mediante orquiectomia, en los pacientes con CP metastático. Posteriormente se ha comprobado que las células tumorales prostáticas tienen un receptor a andrógenos que es el que estimula su crecimiento y que por tanto al suprimir la estimulación disminuye el crecimiento de la célula tumoral por ello se utilizaron también los estrógenos que producen una deprivación androgénica al inhibir la LH hipofisaria y de forma secundaria la síntesis de

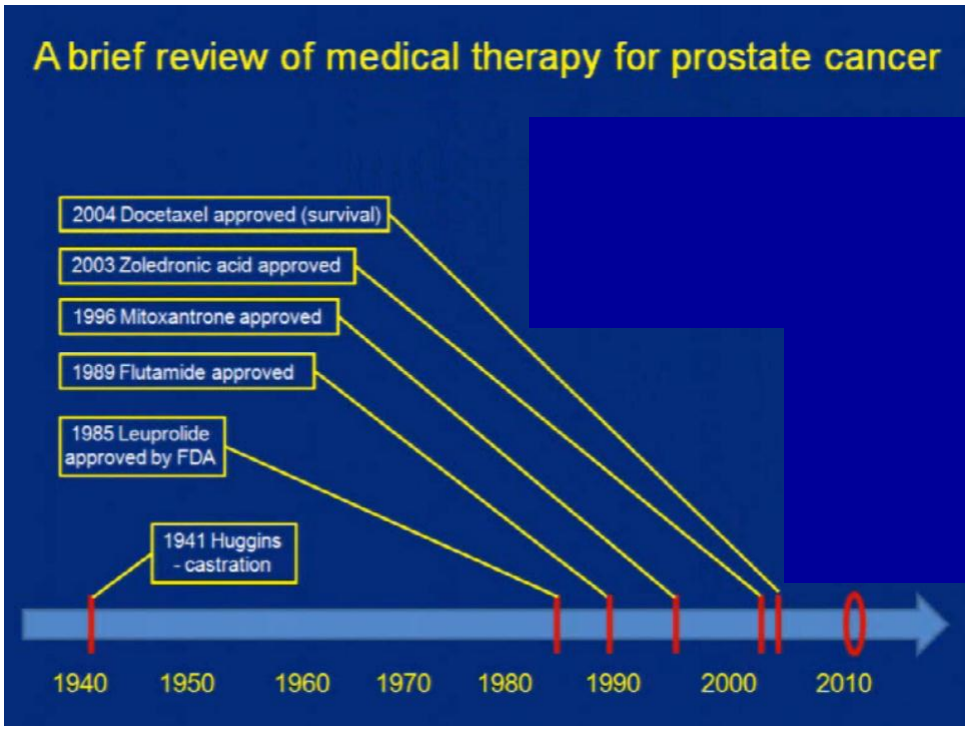
andrógenos testiculares.



A partir de 1.985 disponemos de los análogos de LHRH (leuprolida, goserelin, triptorelina, buserelina) que producen también una castración química, a través de la supresión de la LH de la hipófisis y como consecuencia de la síntesis de hormona masculina por el testículo, pero con menos efectos secundarios que los estrógenos o la orquiectomía.

En años posteriores han seguido produciéndose avances como: los antiandrógenos no esteroideos competitivos del receptor de andrógeno y el ácido Zoledrónico que disminuye las complicaciones óseas y la quimioterapia tras fracaso de la castración.

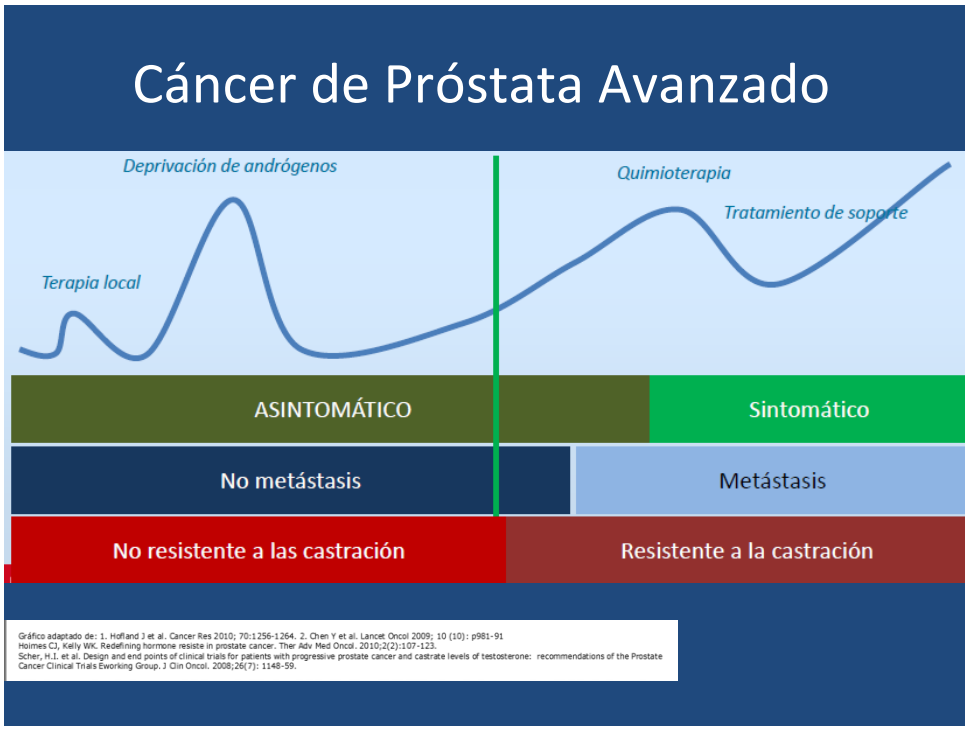
La primera quimioterapia, Mitoxantrone, demostró un aumento en la calidad de vida pero sin aumento en la supervivencia. Después, Docetaxel se comparó con Mitoxantrone, y se vio que además de aumentar la calidad de vida también aumentaba la supervivencia.



El proceso evolutivo del cáncer de próstata avanzado es muy diverso, algunos pacientes presentan únicamente elevación progresiva de PSA sin detectarse metástasis durante largos periodos de tiempo, en otras ocasiones se evidencian metástasis en pacientes totalmente asintomáticos y en el otro extremo de este amplio espectro puede haber pacientes con metástasis que producen síntomas y que no responde a la deprivación androgénica.

Deprivación Androgénica Intermitente

Se ha postulado que la deprivación androgénica intermitente puede minimizar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se han realizado dos grandes estudios randomizados que comparan deprivación androgénica intermitente con deprivación androgénica continua en dos escenarios distintos, en pacientes con elevación de PSA sin metástasis y en pacientes con metástasis. En el primer escenario ambos tratamientos son equivalentes en cuanto al control del CP, pero en pacientes con metástasis no se ha podido demostrar que tengan igual eficacia. En los pacientes con metástasis la deprivación androgénica intermitente puede condicionar una leve disminución en la supervivencia.

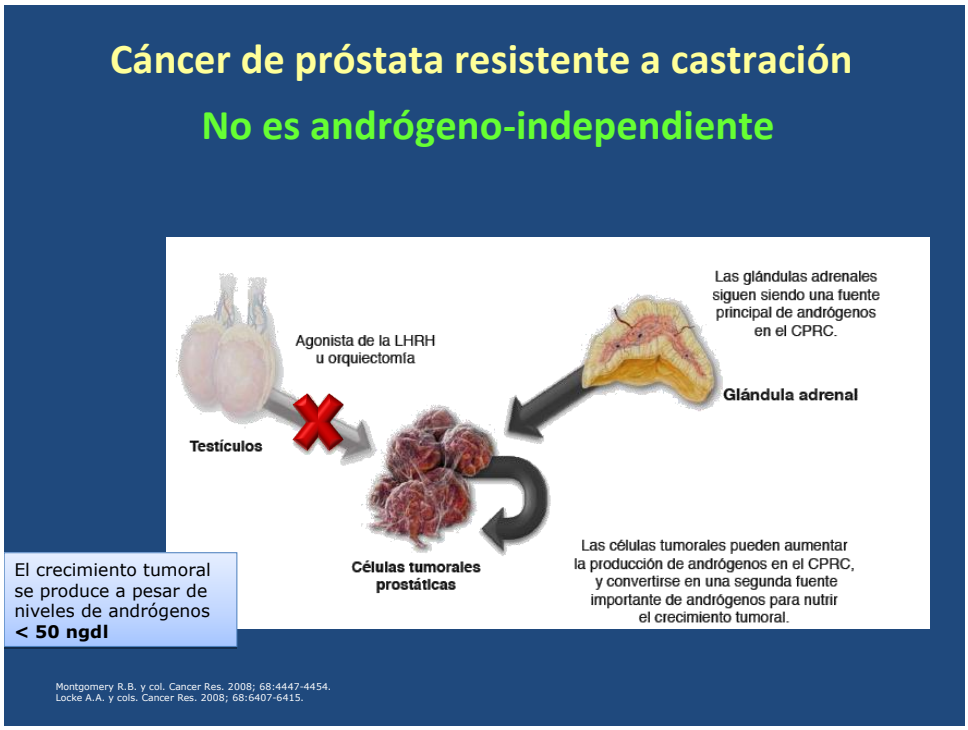


Cáncer de Próstata Resistente a Castración

En los últimos años se ha comprobado que, aunque el tumor de próstata progrese durante el tratamiento de castración, ello no significa que su crecimiento sea independiente del receptor de andrógenos. Esto se sospechaba desde hacía tiempo, debido a que algunos pacientes que habían progresado a castración, respondían a segundas maniobras hormonales, como el añadir o retirar un antiandrógeno, o inhibir la síntesis de andrógenos suprarrenales con corticoides o con ketoconazol.

La progresión a la castración viene determinada por distintos mecanismos de resistencia como: la amplificación o sobreexpresión del receptor de andrógeno, mutación del receptor, aumento de la síntesis del ligando, coactivador del receptor o receptor truncado constitutivamente activado independiente del ligando.

Tras la deprivación androgénica, los andrógenos de las suprarrenales son la principal fuente de andrógenos. Pero además el propio tumor es capaz también de producir andrógenos (estímulo autocrino).



Nuevos Fármacos

En los últimos años disponemos de nuevos fármacos activos en pacientes que han progresado a la castración, con mecanismo de acción dirigido a diferentes dianas.

ABIRATERONA (Inhibición de la Enzima CYP 17)
Diana: La Síntesis de Andrógenos.

Abiraterona es un inhibidor selectivo irreversible de CYP 17, tanto de la 17-a-hidroxilasa como de la C-17,20-liasa. Produce la inhibición de la síntesis de andrógenos a nivel de las glándulas suprarrenales, testículos, células tumorales y en el microambiente. Se requiere la administración conjunta de dosis bajas de prednisona para corregir el aumento de ACTH producido por la inhibición de la síntesis de cortisol.

Progresión a castración

Inhibición en la producción de otras fuentes de andrógenos a niveles indetectables

CYP17 enzima clave para la androgénesis

El crecimiento tumoral se produce a pesar de niveles de andrógenos **< 50 ngdl**

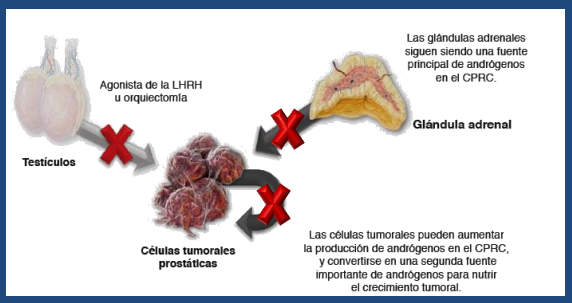
CYP17 como diana de tratamiento

Clave para la síntesis de andrógenos a 3 niveles:

–Testicular

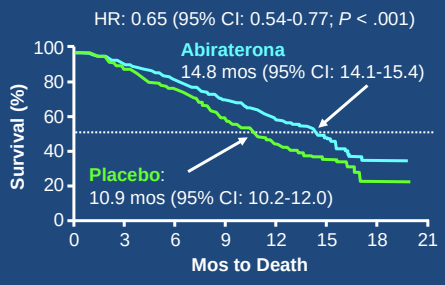
–Glándula suprarrenal

–Intratumoral



En pacientes con CP avanzado que han progresado a castración y han recibido tratamiento con Docetaxel se comparó, en un ensayo fase III, Abiraterona (AA) más Prednisona (P) frente a Prednisona + placebo (P). Abiraterona produjo un aumento en la supervivencia, mediana (14.8 vs 10.9 meses, HR=0.65, p<0.001). El beneficio de la supervivencia fue mayor en los pacientes con estado general ECOG: 0-1.

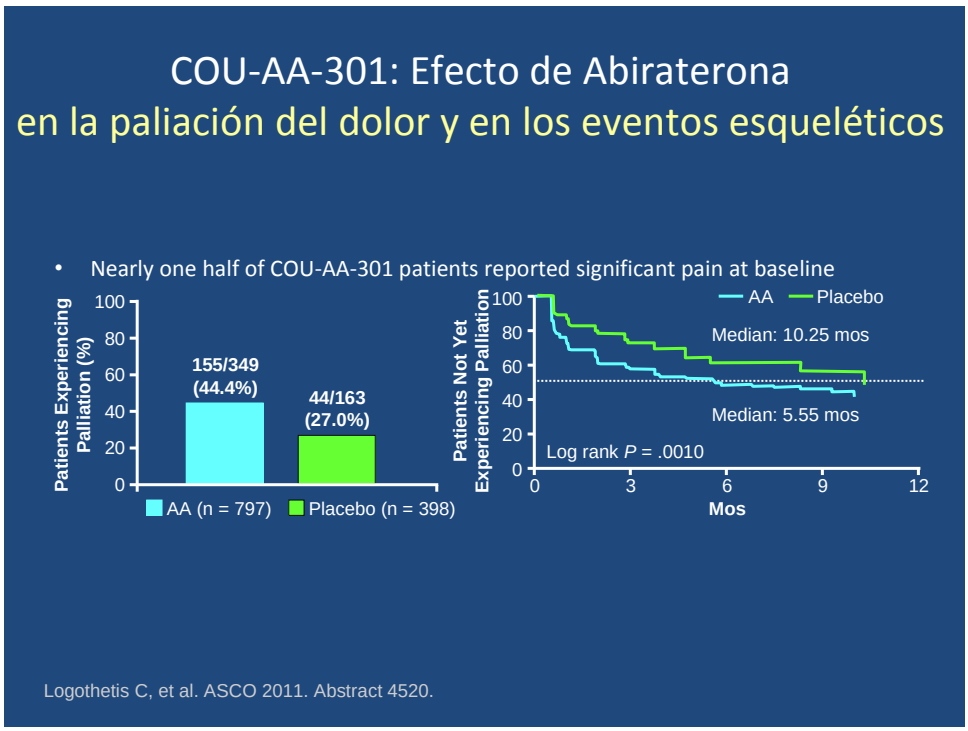
COU-AA-301: Overall Survival



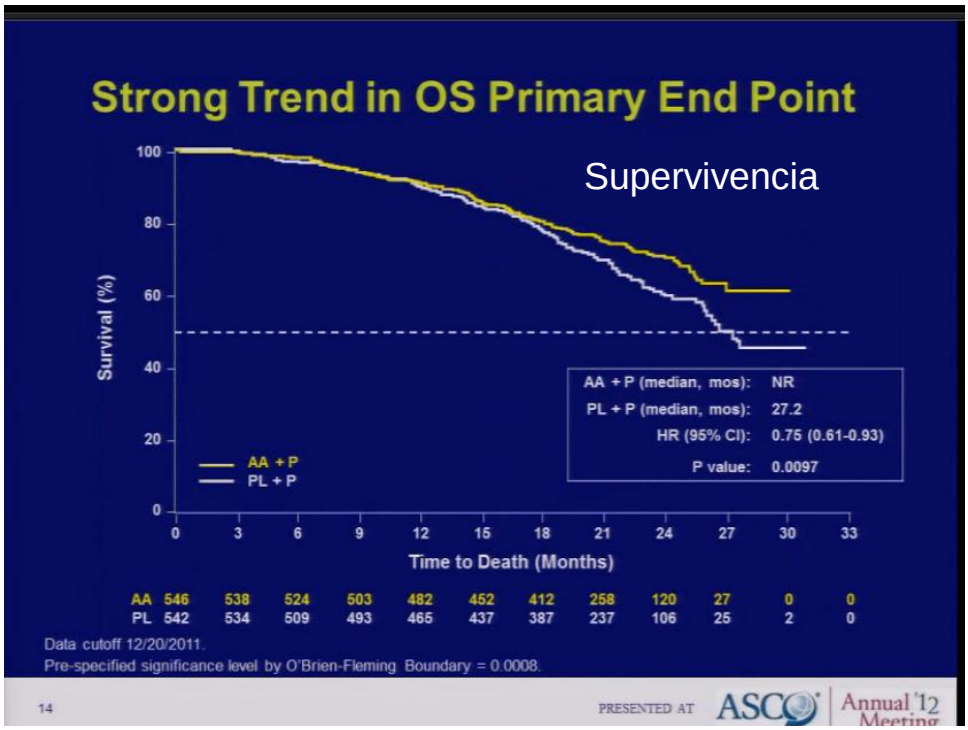
Abiraterona aumenta la supervivencia en pacientes previamente tratados con quimioterapia

de Bono JS, et al. N Eng J Med. 2011;364:1995-2005. Scher HI, et al. ASCO GU 2011. Abstract 4.

Abiraterona también produjo un mejor control del dolor y mayor retraso en la aparición de complicaciones óseas.

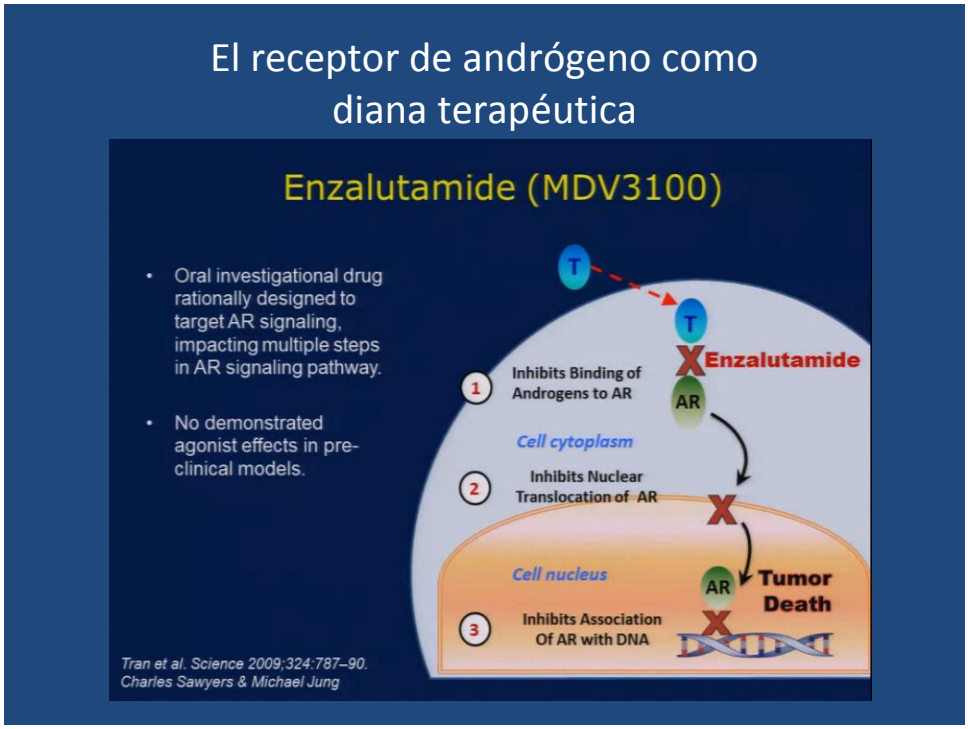


Esta misma comparación se ha realizado en pacientes con metástasis, asintomáticos o con pocos síntomas que han progresado a castración pero que no habían recibido quimioterapia. En este otro escenario Abiraterona produjo un aumento en la supervivencia global (35.3 vs 30.1 meses, HR=0.79, p=0.015), en la supervivencia libre de progresión radiológica (16.5 vs 8.3 meses, HR=0.53, p<0.001), también produjo abiraterona un retraso en el tiempo hasta que se necesitó iniciar la quimioterapia (26.5 vs 16.8 meses, HR=0.61, p<0,001), retraso en el tiempo hasta el consumo de opioides (NR vs 23.7 meses, HR=0.71, p=0.0002), y en el tiempo hasta el deterioro del estado funcional ECOG (12.3 vs 10.9 meses, HR=0.83, p=0,0052).

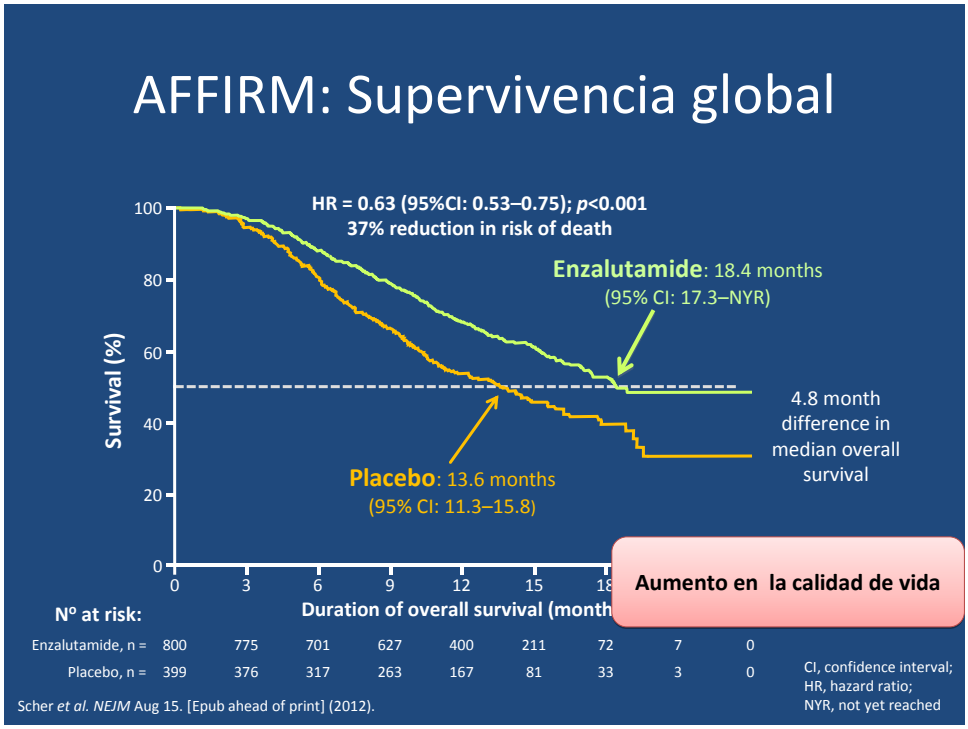


ENZALUTAMIDA
Diana: el Receptor de Andrógeno

Enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógeno de segunda generación. Bloquea la unión de testosterona al receptor de andrógeno e impide su internalización, su translocación al núcleo y la unión al DNA.



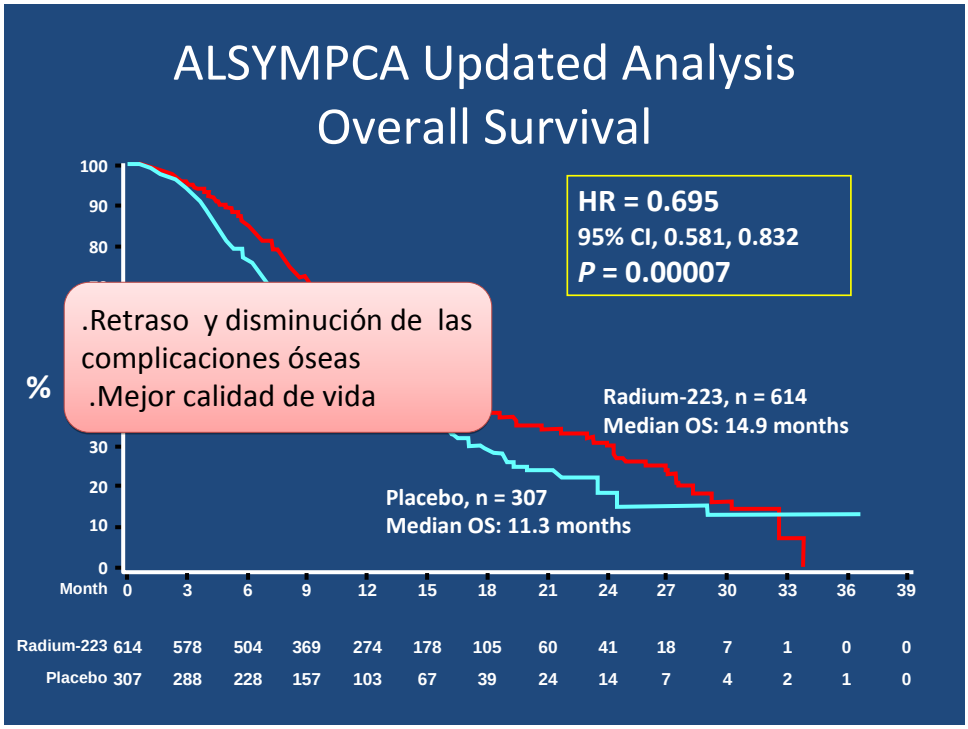
En un ensayo fase III, (AFFIRM) en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración que habían recibido quimioterapia, se ha comparado Enzalutamida con placebo. Enzalutamida produjo un aumento en la supervivencia, mediana (18,4 vs 13,6 meses, HR= 0,631, p<0,0001), mejoría en calidad de vida (43% vs. 18%, p<0,001), en la supervivencia libre de progresión radiológica (8,3 vs. 2,9 meses; HR 0,40 p<0,001), y en el tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético (16,7 vs. 13,3 meses; HR 0,69; P<0,001).



RADIO 223. Radiofármaco
Diana: Hueso

En el 70% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico, la afectación ósea es la única localización metastásica. Las metástasis óseas son con frecuencia causa de morbilidad. Se definen como eventos óseos: dolor que requiere tratamiento con radioterapia paliativa, fractura patológica, compresión medular o necesidad de cirugía paliativa ósea. Desde hace años disponemos de medicamentos útiles para prevenir o paliar las complicaciones óseas como son el ácido Zoledrónico y más recientemente Denosumab. También contamos con radiofármacos como Estroncio 89, o Samario 153, pero ninguno de ellos ha demostrado ser capaz de aumentar la supervivencia.

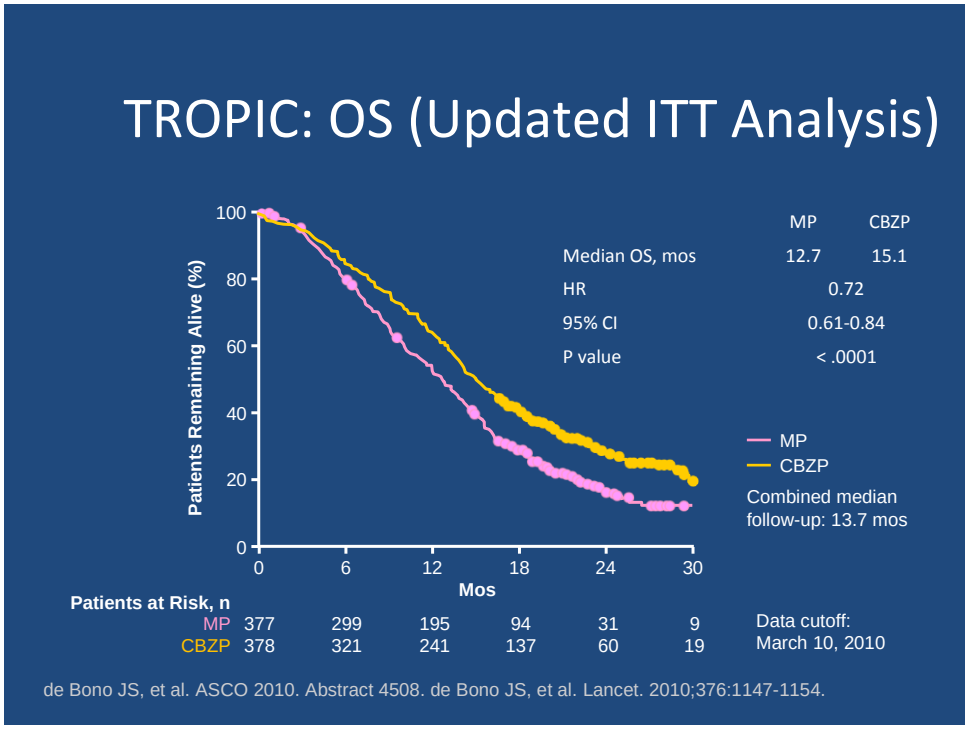
Radio 223 es un radiofármaco que se administra por vía intravenosa cada 4 semanas, se fija al hueso y allí emite radiación alfa, siendo capaz de producir la muerte de las células tumorales. La radiación que produce tiene un bajo poder de penetración y una menor toxicidad hematológica que otros radiofármacos. En un ensayo fase III, en pacientes con CP avanzado con metástasis óseas sintomáticas, con más de una captación en la gammagrafía ósea, sin otras localizaciones metastásicas, que habían recibido quimioterapia o bien que no eran candidatos a quimioterapia, se comparó Radio 223 con placebo. Radio 223 produjo un aumento en la supervivencia, mediana (14,9 vs 11,3 meses, HR: 0,69; IC 95% 0,58-0,83), un retraso en la aparición de la primera complicación ósea (15,6 vs 9,8 meses HR: 0,65, P=0,0003), también un retraso hasta el deterioro del estado funcional ECOG (HR: 0,67, P=0,001).



CABAZITAXEL
Quimioterapia de segunda línea

Cabazitaxel es un taxano semisintético que se une y estabiliza la tubulina, inhibiendo la división celular. Presenta actividad en modelos preclínicos resistentes a otros taxanos.

Se ha ensayado en un estudio fase III, (TROPIC: OS) en pacientes con CP metastásicos que han recibido previamente Docetaxel, Cabazitaxel mas Prednisona se ha comparado con Mitoxantrone mas Prednisona. Cabazitaxel presentó mayor supervivencia, mediana (15.1 frente 12,7 meses, HR 0.70, p < 0.0001). Sin embargo algunos de los objetivos secundarios como la reducción del dolor fueron similares en ambos brazos (9.2% Cabazitaxel vs 7.7% Mitoxantrone).



Cabazitaxel fue más tóxico que Mitoxantrone: 8% de neutropenia febril (1% Mitoxantrone), 2% de fallecimientos por neutropenia febril y 6% de diarrea grado 3. No está claro si la dosis de 20 g/m^2 puede ser menos tóxica pero igualmente eficaz. Para minimizar la toxicidad hematológica se recomienda realizar profilaxis con GCSF en pacientes de riesgo: >65 años, episodio previo de fiebre y neutropenia, ECOG>1, RT previa extensa, y realizar reducción de dosis en caso de toxicidad grado 3.

La progresión durante el tratamiento con Docetaxel, la enfermedad en progresión rápida, con poco tiempo de respuesta al tratamiento inicial de castración y Gleason alto, son predictores de escasa respuesta a los nuevos tratamientos hormonales, pero no lo son para cabazitaxel, estos pacientes, si presentan un ECOG 0-1, tienen más posibilidades de beneficio con Cabazitaxel.

Otros Fármacos en estudio.

Existen en estos momentos nuevos medicamentos en fases avanzadas de estudio. Se pueden destacar los siguientes:

Cabozantinib, un inhibidor tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento del hepatocito (HGF) C-MET y del receptor del factor de crecimiento vascular tipo 2 (VEGFR-2). Ensayos fase II muestran altos índices de actividad con mejoría del control del dolor, de la gammagrafía ósea y respuesta en tejidos blandos. En estos momentos hay estudios fase III randomizados en marcha, que comparan cabozantinib frente a prednisona (COMET 1) o frente a Mitoxantrone Prednisona (COMET-2)

Orteronel es un inhibidor selectivo no esteroideo de la enzima CYP17 que bloquea específicamente la CYP 17-20 liasa.

TOK-001 es un agente semisintético esteroideo con un triple mecanismo de acción: inhibición de la actividad CYP17 liasa, efecto anti andrógeno y degradación del receptor de andrógeno.

Conclusiones

Un mejor conocimiento de los mecanismos celulares implicados en la progresión del CP, y en los de resistencia a la deprivación androgénica, ha permitido el diseño de nuevos fármacos, capaces de aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con CP avanzado resistente a castración.

Javier Cevas Chopitea

Jefe de servicio de Oncología y Cuidados Paliativos

Fundación Rioja Salud. Logroño

Cáncer de próstata y cuidados paliativos. Situación actual y perspectivas de futuro

La incidencia y prevalencia del CP lo van convirtiendo en un problema de salud pública, dado que la población masculina va envejeciendo y la supervivencia obtenida con los actuales medios de diagnóstico y tratamiento va aumentando.
El concepto previo, vigente hasta hace pocos años, de carcinoma prostático asociado a hombre mayor, deteriorado y con enfermedad extensa y corta supervivencia no se corresponde con nuestra realidad diaria actual. Es cierto que vemos hombres jóvenes enfermos, pero también mucha mayor supervivencia. Por ello, en este contexto es obligado considerar que la calidad de vida debe de jugar un papel importante en las decisiones terapéuticas y en la comunicación con pacientes y familias.

Recientemente, Richard Payne, ilustre colega, destacado en el área del tratamiento del dolor y la paliación, ha hecho públicas unas declaraciones en entrevista personal, relatando su experiencia personal al ser diagnosticado y tratado de un cáncer de próstata. Se trataba de un estadio limitado, que decidió tratarse con cirugía robótica. Relata la importancia de la comunicación entre profesionales, la importancia de la analgesia en las biopsias (refiere dolor intenso con las biopsias y analgesia perfecta en la cirugía) y la soledad de él y su mujer frente a la decisión a tomar.

Los cuidados paliativos han representado hasta ahora el último escalón frente a la muerte. Su filosofía no solo incluye el cuidado, sino la forma de establecer una correcta comunicación, facilitar la toma de decisiones y hacer partícipe a la familia y al paciente de momentos importantes en su desenlace. Por tanto no solo debemos hablar de sedaciones, tratamiento del dolor rebelde o situaciones desesperadas. La calidad de vida exige tener en cuenta el proceso de comunicación, la toma de decisiones, el apoyo familiar y las preferencias de los pacientes ante una enfermedad prevalente que afecta a los hombres en la parte final de su vida.

Carlos Centeno Cortés

Director Unidad de Cuidados Paliativos

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Tratamiento paliativo en el cáncer de próstata

En los últimos años ha habido un gran progreso en los distintos tipos de tratamiento del CP que permiten a los pacientes llevar una buena calidad de vida y aunque hay especialistas en cuidados paliativos que se pueden encargar directamente de este aspecto cuando la situación es compleja, en realidad el mantenimiento de una buena calidad de vida incumbe a todos los especialistas que tratan al paciente.
Los enfermos sufren una serie de alteraciones psicológicas en relación con el perfil evolutivo de su enfermedad que hacen que el paciente con CP tenga lo que podríamos llamar un perfil especial.

un "perfil" especial de paciente

- Ansiedad PSA-dependiente
- Ánimo quimioterapia-dependiente
- Bienestar dependiente de la intensidad del tratamiento
- "Cansancio físico y vital" acumulado sin clara relación con la situación funcional
- Larga evolución + carga de tratamientos elevada + sintomatología creciente = expresión de sufrimiento en cuestiones existenciales

Aparte de la historia clínica que viven los pacientes con CP hay una serie de aspectos especiales que conviene considerar. Un ejemplo puede ser este tipo de paciente de la figura con metástasis óseas puestas en evidencia en la gammagrafía. Entre estos aspectos especiales del paciente con CP figura la

ansiedad PSA-dependiente que es muy importante ya que al paciente le preocupa mucho y hasta que no conoce que cifra de PSA tiene no se queda tranquilo.
Si la ansiedad depende del PSA el estado global de animo depende de la quimioterapia porque el paciente que ya suele estar cansado y que va experimentando distintos tratamientos sabe que cuanto más tiempo transcurre entre las tandas de tratamiento eso significa más recuperación y por ello ansía tiempo de descanso porque ha ido aprendiendo que de la quimioterapia, que sabe imprescindible, dependen los periodos de tiempo en los que se encuentra más recuperado. Es decir el bienestar general del paciente depende en gran parte de la intensidad del tratamiento que se haga lo que obliga a equilibrar los efectos beneficiosos con los efectos adversos que produzca el tratamiento. En definitiva el paciente va acumulando cansancio físico y vital sin que ello tenga una relación clara con la situación funcional de su CP y necesita soporte.
En esta situación de bajo ánimo, ansiedad por como van a ir las cosas y cansancio físico y vital surgen muchas veces cuestiones existenciales probablemente por la relación tan estrecha y personal que el paciente establece con los médicos que están cerca de él y el paciente habla mucho de diferentes aspectos de su vida, incluso de aspectos trascendentes y espirituales.
La intensidad del dolor puede no estar muy directamente en relación con el número y tamaño de sus metástasis. El dolor óseo no es un dolor difícil ya que con los analgésicos de que disponemos actualmente se puede convertir en un dolor bastante llevadero. Los AINE son eficaces cuando el dolor es de baja intensidad pero cuando el dolor es moderado o intenso hay que recurrir a los analgésicos mayores. Con los opioides el paciente se va a ver libre del dolor y puede llevar una vida prácticamente normal, en el 80% de los casos, utilizando dosis de morfina 3 o 4 veces superiores a las dosis elementales de inicio del tratamiento. Los fármacos mas utilizados son morfina, oxicodona y fentanilo o equivalentes. Su eficacia es una cuestión de dosis, de utilizar el fármaco adecuado y de vigilar estrechamente los efectos adversos de los que el más frecuente es el estreñimiento que por otra parte se puede tratar y vencer si se educa al paciente con normas muy sencillas que sirven para evitarlo o reducir

su trascendencia. Es necesario explicar al paciente que el dolor oseo se puede tratar con éxito.

En el CP los dolores oseos tienen algunas connotaciones especiales. Cuando la metástasis osea está situada en un punto de carga del organismo, como puede ser una vértebra o un hueso largo, por ejemplo el fémur, y cuando se carga el peso corporal sobre ese lado aumenta el dolor que a su vez puede ceder con el descanso. Por ejemplo cuando el paciente da un paso tiene dolor incidental. Este tipo de dolor es el más difícil de controlar en el paciente con CP aunque de todas formas disponemos de fármacos muy útiles para tratar el dolor incidental porque son medicamentos cuyo efecto comienza rapidamente y su duración también es limitada en el tiempo. El dolor oseo solo, cuando no es de sobrecarga e incidental, es fácil de tratar.

Hay muchas formulaciones de opioides que pueden utilizarse en el tratamiento del dolor incidental por lo que conviene aprender con detalle sus nombres, dosis y vías de administración.

Hay enfermos a los que por mucho fentanilo que se administre no se va a controlar el dolor porque cuando se produzca una sobrecarga sobre el punto de una metástasis importante el paciente va a experimentar dolor aunque haya recibido la correspondiente dosis de opioide y es necesario reducir la carga tumoral y posiblemente hacer una estabilización del hueso correspondiente para que no se fracture. La radioterapia paliativa en este tipo de metástasis puede reducir el dolor y hace posible la disminución de las dosis de analgésicos a administrar.

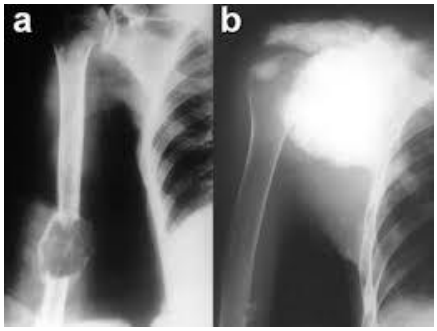
Dolor óseo incidental

- Papel de la radioterapia paliativa
  - Cursos de tratamiento corto: ¿dosis única?
  - Considerar re-irradiaciones
  - Considerar nuevas localizaciones en función de respuesta previa
  - ¿Papel de radioterapia sistémica?

La eficacia de la radioterapia paliativa llega incluso a medirse en función de la disminución de la dosis de opioides que es posible realizar sin que reaparezca el dolor. En distintos ensayos clínicos se ha demostrado últimamente que las dosis únicas de radioterapia pueden tener tanta eficacia analgésica como la administración de ciclos de radioterapia y en todo caso tras la administración de dosis únicas se puede recurrir a la reirradiación con dosis nuevas de radioterapia en el caso de que vuelva a reaparecer el dolor.
También tiene su papel la radioterapia sistémica con la administración de radioisótopos.

Complicaciones de metástasis óseas

- Fracturas patológicas
- Aplastamientos vertebrales
- Inestabilidad vertebral
- Compresión medular
- ¿Hipercalcemia?



Prevención de complicaciones esqueléticas
Régimenes de Bifosfonatos
Tratamiento interdisciplinar

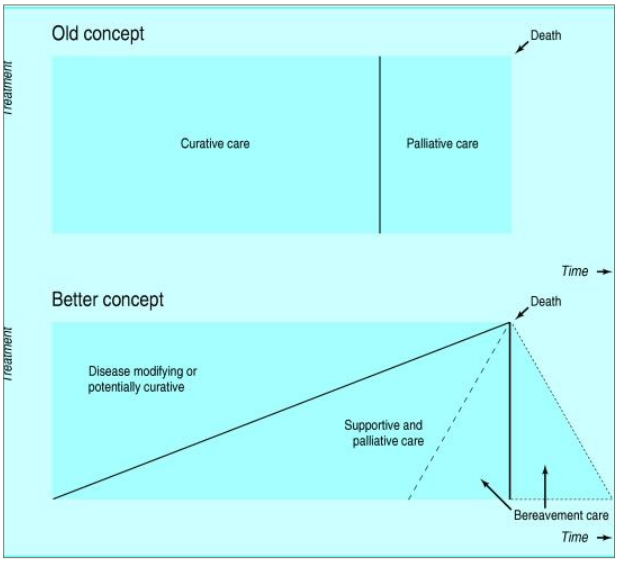
La hiperdestrucción ósea puede producir una hipercalcemia, que no es exclusiva de los pacientes con CP, pero que puede aparecer en ellos con cierta frecuencia manifestándose por un cuadro clínico de cansancio, agotamiento y confusión. En estos casos está indicada la hidratación y la administración de bifosfonatos, que incluso con una sola dosis reducen la actividad osteoclástica y relocalizan al Ca en el hueso estabilzando así la calcemia.

El tratamiento del paciente con CP es quizás uno de los casos que exige una mayor cooperación entre médicos de distintas especialidades.

Por lo que respecta a la medicina paliativa no debe ser como se entendía en el viejo concepto de esta especialidad una actuación de recurso a la que se envía al paciente cuando ya no queda otra cosa que hacer. Actualmente debe considerarse una actuación más durante el todo el curso de la enfermedad cuando el paciente está aun sometido a tratamiento curativo y dentro de un concepto integrador del tratamiento.

Cuidados paliativos…otro modo

•CP INTEGRADOS



En definitiva la medicina paliativa hay que hacerla desde el hospital de agudos al mismo tiempo que actúan el urólogo, el cirujano, el oncólogo médico o el radioterapéuta y no dejarla solo para el final.

De todo lo expuestos los mensajes más importantes son los siguientes:

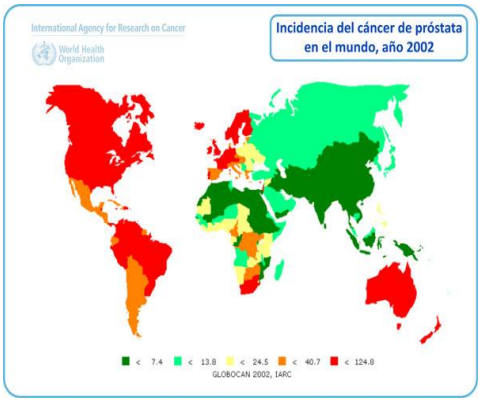
Conociendo como es actualmente el curso de la enfermedad se hace absolutamente necesario ofrecerle a paciente un soporte emocional y existencial para ayudarle a mantener la intensidad de los tratamientos que le benefician.

Es preciso tener una buena cooperación con los otros especialistas que intervienen en el tratamiento del paciente con CP.

Por último, conviene considerar la posibilidad de administrar cuidados paliativos integrados en cualquier momento de la evolución de la enfermedad no solo cuando el paciente es terminal sino también cuando el paciente es complejo y aparece algún problema que no se puede resolver a través de una actuación unilateral.

Mensajes para llevar a casa

- Necesidad de soporte (emocional y existencial) para mantener intensidad de tratamientos
- Abordaje multidisciplinar de problemas relacionados con las metástasis óseas
- Cuidados paliativos integrados con los tratamientos anti-cáncer



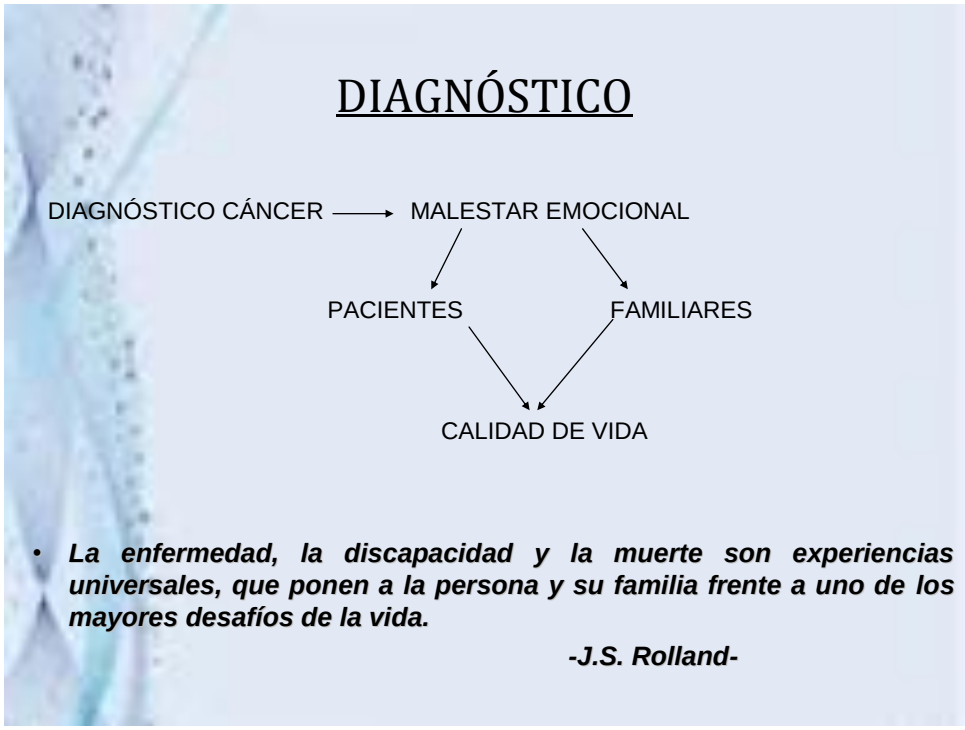
Nuria Avellaneda Martínez.

Área de Psicooncología AECC

CIBIR. Logroño

Necesidades del enfermo con cáncer en España

Es muy importante atender las necesidades emocionales y espirituales del paciente con CP en cada momento de la evolución de la enfermedad desde el diagnóstico y comienzo del tratamiento hasta que se llega a las fases finales del proceso.



Ante un diagnostico de cáncer se produce un malestar emocional que aparece tanto en el paciente como en sus familiares y todo ello puede influir de manera negativa en su calidad de vida. Un buen soporte familiar garantiza un mejor seguimiento del tratamiento por parte del paciente que se encontrará más motivado.

Las reacciones que se pueden encontrar tras un diagnostico de cáncer son muy diversas:

Negación.- El paciente piensa que no es posible que eso le esté pasando a él y cree que puede haber una equivocación.

Sentimientos de ira.- A veces ira desadaptativa, que el enfermo puede dirigir hacia el mismo, hacia el equipo médico que le atiende o hacia algún familiar que conviva con él. Si se detecta la reacción de ira es importante reconducirla para conseguir que se enfrente en mejores condiciones al tratamiento que va a tener que seguir.

Síntomas depresivos.- Miedos asociados a la pérdida de autonomía o a la muerte porque actualmente la palabra cáncer sigue asociándose de una manera muy directa con la muerte. Miedos que también dependen del conocimiento que tenga de los tratamientos que va a seguir o de que algún pariente próximo haya padecido una mala evolución de un proceso canceroso.

Sentimientos de incertidumbre.- Que se producen por enfrentarse a una situación que ni conoce bien ni puede dominar lo que a su vez también genera una notable ansiedad por esta falta de control de la situación.
Sentimientos de confusión.- Por los que surge una pregunta muy frecuente *¿Por qué me pasa esto a mí precisamente?* pregunta que frecuentemente no tiene respuesta y que genera mucha ansiedad.
Sentimientos de culpabilidad.- Dirigidos hacia uno mismo o hacia el entorno.
Todas estas reacciones pueden generar un aislamiento que influye poderosamente sobre el paciente y que conviene evitar a toda costa.
Durante la evolución de la enfermedad cambian muchos aspectos de la vida tanto del paciente como de su entorno familiar, aspectos que pueden verse alterados tanto a raíz de la enfermedad como de su tratamiento. Van a tener que adaptarse a un calendario de visitas médicas, posiblemente tengan que acostumbrarse a desarrollar su actividad en cierta manera en un entorno hospitalario y todo ello precisa que se les suministre una serie de habilidades que les permitan adaptarse a ello.
Los cambios físicos producidos por los tratamientos pueden dañar la imagen y la autoestima. En estos casos si el paciente tiene buena información por parte del equipo médico de los efectos secundarios que puede producir el tratamiento su comportamiento puede ser mucho más adaptativo.
La efectividad de los tratamientos sobre la enfermedad también es una de las preocupaciones más importantes. El paciente necesita saber que todo lo que está pasando tiene un sentido, el acepta un tratamiento y quiere saber si todo va a poder hacer que vuelva a tener la misma calidad de vida que tenía antes o que es lo que puede pasar.
Otro asunto importante es como comunicar la noticia a los familiares y amigos. Se plantea la duda de si hay que comunicarlo o no, por ejemplo, a los hijos. Actualmente se piensa que lo mejor es comunicar el diagnostico dependiendo de la características de cada familiar y teniendo en cuenta aspectos como, por ejemplo, la edad y la formación de cada uno.
Hay 4 fases evolutivas en el paciente que no siempre se presentan todas ni en el mismo orden. La que se presenta más constantemente es una primera fase de shock o fase de crisis seguida de una fase de negación que ya ha sido citada. Después puede aparecer una fase de tristeza, llanto, miedo y en

definitiva depresión asociados a la perdida de autonomía que el paciente vive pensando que va a depender completamente de los médicos.
Posteriormente se llega a una fase de aceptación que es la más deseable para poder enfrentarse en buenas condiciones a los tratamientos.
En el CP aparecen una serie de aspectos psicológicos muy específicos de este tipo de cáncer.

Es importante la percepción del daño a la imagen y la masculinidad. En este aspecto es muy determinante la comunicación con la pareja porque si se trata de una pareja en la que anteriormente al diagnostico ya había problemas de relación, el diagnostico puede contribuir a distanciar e incluso a romper la pareja. Por ello es necesaria una buena comunicación y aceptación que pueden llegar incluso a reforzar la relación.
Los factores que influyen en la imagen corporal son: a) el estilo de personalidad definido por la forma en que el paciente se ha ido enfrentando a los problemas que le han surgido durante el transcurso de su vida, b) los recursos con los que cuenta a nivel personal, c) tipos de cambio físico experimentado, d) la localización y el grado de discapacidad asociado dependiendo de los tratamientos que esté recibiendo, e) la disponibilidad y el acceso a los recursos

necesarios, saber a quien tiene que recurrir para solventar algún problema y en ello desempeñan un papel importante las asociaciones de pacientes, f) la valoración que cada paciente realiza de una alteración física concreta sobre lo que siempre conviene que valore su situación global sin centrarse en alteraciones locales, lo que siempre será peor.

Las pautas para la aceptación de la imagen corporal son aproximaciones sucesivas sobre el ir aceptándose mejor poco a poco lo que depende mucho de cada paciente. Hay pacientes que prefieren alcanzar la aceptación corporal de manera rápida y contundente. Hay que utilizar pautas de reducción de ansiedad a través de técnicas de relajación, (respiración profunda, relajación de Jakobson, visualización, etc.), dependiendo de cada paciente no solamente para enfrentarse a la aceptación de la imagen corporal sino también para enfrentarse a los diversos tratamientos, a las consultas médicas, a los seguimientos, etc. que son todos aspectos que pueden generar una ansiedad importante.

Planificación de actividades en función siempre de los gustos que tenía el paciente antes de ser diagnosticado.

Pautas de comunicación entre la familia y con el equipo médico. El paciente debe saber siempre que es lo que quiere y puede preguntar y planificar las cuestiones que desea plantear antes de la consulta para que no se le olvide nada.

La incontinencia no supone lo mismo para todas las personas conviene valorar hasta que punto para un paciente va a suponer un aislamiento por sentimientos de vergüenza y lo va a retirar de lo que es su actividad social o si va a ser capaz de adaptarse a su nueva situación.

La disminución de la libido y la impotencia sexual que puede aparecer hasta en un 50% de los casos dependiendo de los tratamientos, si las secuelas son reversibles es muy importante la información que hace el médico a este respecto, cuanto va a durar más o menos, y puede ayudar mucho al paciente si es consciente de esta reversibilidad.

Si las secuelas son irreversibles la información también es fundamental y hay que conseguir que el paciente sea consciente y sepa las opciones que puede tener a partir de ese momento. En esta situación es también importante la información a la pareja y el convencerlos de que la sexualidad no se

circunscribe exclusivamente a los genitales y empezar a enseñarles otro tipo de intimidad y de relación.

Es necesario trabajar ideas erróneas con técnicas cognitivas, un ejemplo es la idea “como tengo disminución de la libido soy menos hombre” o la menos frecuente, pero que también aparece, la del paciente que cree que puede contagiar a su pareja y no se atreve a preguntar a los médicos, sufre muchísimo y se lo hace pasar mal a su pareja que no entiende porque se produce un alejamiento.

Puede aparecer angustia muchas veces relacionada con los distintos tipos de tratamiento que se siguen y en las fases de vigilancia durante las que el paciente no tiene clara la idea de cuando se va a empezar realmente el tratamiento.

La ansiedad por el PSA es una de las alteraciones más frecuentes en los pacientes con CP. Los pacientes conocen las cifras y es un verdadero problema porque tienen una falsa sensación de control. Conviene dejarle claro al paciente el valor un tanto relativo y aleatorio del PSA para el diagnóstico.

El dolor y su control pueden generar unos cuadros de ansiedad y depresión importantes. Los pacientes temen una posible recidiva cuando ya se ha logrado un cierto control de la enfermedad y la presencia del dolor incrementa el número de visitas a los médicos y a los servicios de urgencias. Hay que intentar que el paciente tenga un cierto control de la percepción del dolor conociendo el tipo de medicación que puede tomar y técnicas de relajación que pueden ayudarle muy eficazmente.

La fatiga que no cede con el reposo se vive también de una manera muy frustrante porque no suele entenderla el entorno que trata de forzar al paciente para que se mueva y mantenga una cierta actividad. La familia suele entender esta fatiga cuando hace poco tiempo que el paciente ha recibido quimioterapia pero no la comprende bien cuando ya ha pasado un cierto tiempo desde que al paciente se le administró la última tanda de tratamiento.

La pirámide de Maslow establece las necesidades que tenemos las personas y es importante ir escalón a escalón cubriendo las necesidades del paciente.

PIRÁMIDE DE MASLOW: JERARQUIA DE NECESIDADES.

* MASLOW, A. A THEORY OF HUMAN MOTIVATION

Así, al principio del tratamiento es necesario paliar la sintomatología pero no se puede olvidar la necesidad de suministrar seguridad, de conseguir que el paciente tenga un apoyo familiar y social durante toda la evolución del proceso que le permita tener espacios de desahogo, que el paciente se sienta parte de la sociedad. Muchas veces el paciente se queja de que parece que lo hayan sacado de la sociedad, de que le han puesto la etiqueta de cáncer y a partir de ese momento no es más que un paciente con cáncer cuando en realidad hay que reconocerles como las personas que son y que sigan formando parte de la sociedad y de todas las actividades que quieran, como por ejemplo son, las actividades que hacían antes de ser diagnosticados dentro de sus posibilidades y de lo que los tratamientos le permitan.

Con todos estos aspectos cubiertos el paciente tiene una mayor motivación para enfrentarse a los tratamientos, una mayor adaptación y una mejor comunicación con el equipo médico que le sigue.

En resumen los objetivos generales de la psicooncología son los que aparecen en la siguiente figura y deben adaptarse a las necesidades concretas de cada paciente con CP.

OBJETIVOS DE LA PSICOONCOLOGIA

- GENERALES

  1. MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA
  2. PROMOVER UNA COMUNICACIÓN ASERTIVA

- ESPECÍFICOS

  1. OFRECER INFORMACIÓN
  2. EVALUAR Y MODIFICAR LAS CREENCIAS ERRÓNEAS
  3. FACILITAR HERRAMIENTAS PARA MANTENER LA AUTOESTIMA Y AFRONTAR LOS CAMBIOS
  4. ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LA ANSIEDAD
  5. CREAR UN ESPACIO DE CONFIANZA Y VENTILACIÓN DE EMOCIONES