

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Cáncer de próstata: actualización

Prostate cancer: update

Câncer de próstata: atualização

Leonardo Savón Moiran¹

¹ Especialista de II Grado en Urología y de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: lsmoiran@infomed.sld.cu ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8864-3139>

RESUMEN

Introducción: en Cuba el cáncer de próstata es la primera causa de muerte por cáncer en hombres. **Objetivo:** sistematizar las bases teóricas esenciales que sustenten la autopreparación del estudiante de medicina y al médico general para su participación en la prevención, diagnóstico precoz y manejo del paciente con cáncer de próstata. **Método:** en la Facultad de Medicina de Guantánamo, entre septiembre y diciembre de 2018; se hizo una búsqueda en las bases de datos electrónicas a través del metabuscador Google Scholar. **Resultados:** se elaboró una monografía sobre las consideraciones actuales sobre el cáncer de próstata al nivel de los estudiantes de medicina y del médico general que contuvo los siguientes núcleos de conocimientos: definición, fisiopatología, etiología, diagnóstico y tratamiento. **Conclusiones:** la expresión clínica de este cáncer es diversa y aún no se cuenta con biomarcadores precisos para su diagnóstico, lo que hace ineludible la habilitación de los médicos generales para contribuir con eficiencia en su prevención y diagnóstico clínico precoz en función de asegurar al paciente una mayor posibilidad de cura y supervivencia.

Palabras clave: cáncer de próstata; urología; cáncer; factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction: in Cuba, prostate cancer is the leading cause of cancer death in men. **Objective:** systematize the essential theoretical bases that sustain the self-preparation of the medical student and the general practitioner for their participation in the prevention, early diagnosis and management of the patient with prostate cancer. **Method:** in the Faculty of Medicine of Guantánamo, between September and December 2018; a search was made in the electronic databases through the Google Scholar metasearch engine. **Results:** a monograph was prepared on the current considerations on prostate cancer at the level of medical students and general practitioner that contained the following nuclei of knowledge: definition, pathophysiology, etiology, diagnosis and treatment. **Conclusions:** the clinical expression of this cancer is diverse and precise biomarkers are not yet available for its diagnosis, which makes it essential for general practitioners to be able to contribute efficiently to its prevention and early clinical diagnosis in order to ensure the patient a greater chance of cure and survival.

Keywords: prostate cancer; urology; cancer; risk factors

RESUMO

Introdução: em Cuba, o câncer de próstata é a principal causa de morte por câncer em homens. **Objetivo:** sistematizar as bases teóricas essenciais que sustentam a autopreparação do estudante de medicina e do clínico geral para sua participação na prevenção, diagnóstico precoce e manejo do paciente com câncer de próstata. **Método:** na Faculdade de Medicina de Guantánamo, entre setembro e dezembro de 2018; foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicas por meio do mecanismo de metabusca do Google Acadêmico. **Resultados:** elaborou-se uma monografia sobre as atuais considerações sobre o câncer de próstata em nível de estudantes de medicina e clínico geral que continha os seguintes núcleos de conhecimento: definição, fisiopatologia, etiologia, diagnóstico e tratamento. **Conclusões:** A expressão clínica desse tipo de câncer é diversa e ainda não tem biomarcadores precisos para o diagnóstico, o que torna inevitável permitindo que clínicos gerais para contribuir de forma eficaz na prevenção e no diagnóstico clínico precoce em termos de assegurar ao paciente um maior chance de cura e sobrevivência.

Palavras-chave: câncer de próstata; urologia; câncer; fatores de risco

INTRODUCCIÓN

En el mundo, el cáncer es una de las primeras causas de muerte.^(1,2) En el 2017, en Cuba el cáncer de próstata (CP) fue la primera causa de muerte por cáncer en los hombres; la tasa de mortalidad fue de 55,7 x 100 000 habitantes.⁽³⁾

Los egresados de la carrera de medicina tienen alta responsabilidad en las acciones dirigidas al diagnóstico precoz, manejo de complicaciones y tratamiento paliativo del CP, exigencia declarada en el plan D de la carrera de Medicina⁽⁴⁾, por tanto, en su proceso de formación debiera tratarse el tema CP, sin embargo en el actual programa de la asignatura Urología⁽⁵⁾ no se contempla esta aspiración, lo que ofrece pertinencia al artículo que se presenta. El objetivo de esta revisión es: sistematizar las bases teóricas esenciales que sustenten la autopreparación del estudiante de medicina y al médico general para su participación en la prevención, el diagnóstico precoz y el manejo del paciente con CP.

En la Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo, entre septiembre y diciembre de 2018, se hizo una búsqueda en las bases de datos electrónicas con los siguientes descriptores del (CP), diagnóstico precoz del CP, manejo del CP y los correspondientes términos en lengua inglesa y operadores (AND y OR), a través del metabuscador Google Scholar.

DESARROLLO

El CP es una enfermedad de histología única, con una marcada heterogeneidad clínica, desde una enfermedad sin repercusión clínica hasta una enfermedad que causa la muerte con rapidez. Tiene alta incidencia (es el tumor maligno más frecuente en varones); de lento crecimiento (se estima que un cáncer localizado tarda más de cinco años en metastatizar y más de diez en determinar la muerte) y elevada respuesta al tratamiento hormonal, incluso en etapas avanzadas.^(6,7)

Según las proyecciones, seguirá aumentando la incidencia a nivel mundial, tal vez por el aumento de la esperanza de vida, la mejora en las técnicas de diagnóstico y la mayor colaboración de la población para el diagnóstico precoz.⁽⁸⁾ En los países asiáticos y europeos la incidencia y la mortalidad es más baja, tal vez por los hábitos alimentarios.⁽⁹⁾

En Cuba, se observa un incremento de la incidencia del CP, incluso, en los hombres menores de 40 años de edad.^(10,11,12) No se han esclarecido

los factores que determinan el riesgo para su desarrollo, aunque se ha relacionado con los siguientes:^(13,14,15)

- a) Factores biológicos: la edad (más común en mayores de 65 años); la raza (más frecuente en la raza negra y en los caribeños con ascendencia africana), tal vez porque presentan mayores niveles de testosterona⁽¹¹⁾; es menos frecuente en los asiáticos.⁽¹²⁻¹³⁾
- b) Factores genéticos: es más común en aquellos con antecedentes familiares de primer grado de este cáncer, sobre todo cuando se ha presentado en varios hombres de la familia y en jóvenes.
- c) Factores ambientales: exposición a la radiación ultravioleta e ionizantes, tóxicos (insecticidas, agente naranja); contaminación ambiental.
- d) Factores conductuales: hábito de fumar; alcoholismo, sobre todo si se consume alcohol de origen artesanal; exposición a infecciones de transmisión sexual; obesidad, entre otros.
- e) Factores dietéticos: consumo de grasas de origen animal, leche y productos lácteos.
- f) Otros factores: se presta atención a la vasectomía⁽¹⁰⁾ y a las lesiones premalignas del órgano como factor de riesgo.⁽¹⁰⁾

Bases fisiopatológicas del cáncer de próstata

Aunque se han identificado muchas alteraciones genéticas, no se han reconocido patrones constantes de cambios asociados a un aumento del riesgo de desarrollar CP. A nivel molecular parece ser que existe un locus de susceptibilidad localizado en el cromosoma 1, banda q24.

Cerca de la mitad de los pacientes presentan reordenamientos genéticos, con fusión de promotores o facilitadores de los genes que responden a andrógenos, como el TMPRSS2 (proteasa transmembrana, serina 2) con factores de transcripción oncogénicos Ets (*E-twenty six*) como el Erg (gen relacionado con el Ets).^(16,17)

La testosterona es un prerrequisito para que se desarrolle un CP, en el que se expresa altas concentraciones de receptores de andrógenos y la transmisión de señales a través de los mismos determina el crecimiento, progresión e infiltración de este tumor.^(16,17)

Diagnóstico del cáncer de próstata

La mayor parte de los pacientes con CP limitado al órgano son asintomáticos. Los síntomas urinarios obstructivos (chorro urinario intermitente o con fuerza reducida, interrupción del mismo) suelen

reflejar una enfermedad localmente avanzada, que ha crecido en el cuello de la vejiga o la uretra, aunque estos síntomas no se pueden diferenciar de los provocados por la hipertrofia prostática benigna. Los tumores prostáticos avanzados localmente pueden ser causa de hematuria y hematospermia. Cuando se afectan los ganglios pélvicos regionales puede aparecer edema en las extremidades inferiores o de dolor pélvico o perineal. Las metástasis suelen afectar al hueso, con frecuencia son asintomáticas o producen un dolor intenso, y causar fracturas patológicas o compresión medular. Algunos enfermos desarrollan metástasis pulmonares, hepáticas, pleurales, peritoneales y del sistema nervioso central.⁽¹⁸⁾

Más del 60 % de los pacientes están asintomáticos y el diagnóstico se establece exclusivamente por el aumento de la concentración del antígeno prostático específico (PSA). Un nódulo palpable en el tacto rectal, obliga a realizar una biopsia. Es menos corriente que el CP se diagnostique por la presencia de síntomas obstructivos urinarios, molestias pélvicas o perineales, edema de miembros inferiores o lesiones óseas sintomáticas.

Aunque el tacto rectal tiene una sensibilidad y especificidad baja para el diagnóstico del CP, la biopsia de un nódulo o zona indurada suele mostrar el cáncer en el 50 % de los casos, lo que sugiere que se debe realizar una biopsia en todos los varones con nódulos palpables.

La concentración de PSA tiene una sensibilidad muy superior, pero la especificidad es baja porque trastornos como la hipertrofia benigna de próstata o la prostatitis pueden producir elevaciones falsamente positivas, usando un umbral para el PSA de 4 ng/ml se pueden detectar el 70-80 % de los tumores.⁽¹⁹⁾

La precisión es mucho mayor si se emplean umbrales específicos de edad. Así, en los varones de 40 a 49 años un umbral de PSA superior a 2,5 se considera anormal, en los varones de 50 a 59 años se considera anormal un umbral de 3,5; en los varones de 60 a 69 años un PSA superior a 4,5 obliga a realizar otras pruebas; y en los varones de 70 a 79 años el PSA debe ser inferior a 6,5.

La determinación de la fracción de PSA que circula libre (PSA libre expresado en porcentaje) permite distinguir el cáncer de próstata de procesos benignos.

La ecografía transrectal con biopsia está indicada cuando el nivel del PSA es alto, cuando el porcentaje del PSA libre es inferior al 25 % o

cuando se identifican alteraciones en el tacto rectal. Las vesículas seminales se muestrean en pacientes de alto riesgo. La gammagrafía ósea sólo está indicada en pacientes con concentraciones de PSA por encima de 10 ng/ml y la tomografía computarizada abdominal o pélvica o la resonancia magnética no suelen aportar información en pacientes con un PSA inferior a 10-20 ng/ml.⁽²⁰⁾

El CP se clasifica según el grado histológico (de Gleason). En general, los tumores se clasifican en bien diferenciados (grados de Gleason 2 a 6), de diferenciación intermedia (grado de Gleason 7) o poco diferenciados (grados 8 a 10 de Gleason).

El estado clínico se define por la extensión de la enfermedad en función de la exploración física, los estudios radiológicos y el estudio anatomopatológico. El estado T1 es un cáncer no palpable, que se detecta sólo al estudio histológico, en una muestra de resección transuretral por hipertrofia benigna como hallazgo incidental o en una muestra de biopsia obtenida por un incremento de las concentraciones de PSA.

El estado T2 es un tumor palpable que parece limitado a la próstata, mientras que el estado T3 es un tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

Los tumores T4 infiltran las estructuras adyacentes, como el cuello vesical, el esfínter urinario externo, el recto, los músculos elevadores o la pared lateral de la pelvis. Las metástasis ganglionares pueden ser microscópicas y detectarse sólo mediante biopsia o linfadenectomía, pero en ocasiones se reconocen en los estudios de imagen. Las metástasis a distancia afectan principalmente al hueso, pero en ocasiones se producen en las vísceras.⁽²¹⁾

Bases del manejo del paciente con cáncer de próstata

Ni todos los CP diagnosticados deben tratarse, ni todos deben tratarse en el momento del diagnóstico. Uno de los pilares fundamentales del manejo del paciente con CP es la promoción de salud prostática y la prevención de la enfermedad.

Entre las acciones promotoras es cardinal la educación de la población respecto a los factores de riesgo de CP a fin de lograr su cooperación en las acciones preventivas y de diagnóstico precoz de la enfermedad. Se debe sugerir al paciente que asuma un estilo de vida saludable, la práctica sistemática de ejercicios físicos, aerobios; evitar el consumo

excesivo de grasa de origen animal, carnes rojas y aumentar el consumo de frutas y verduras, en especial de soja, tomate y crucíferas (coliflor, berros, col, rábanos).⁽¹⁴⁾

Algunos profesionales sugieren la detección precoz del CP mediante determinaciones del PSA, que ha permitido este de casos de tumores no palpables, para los cuales los métodos clínicos de estadificación convencionales resultan inadecuados. Por eso, se pone menos interés en el estado clínico y más énfasis en la concentración de PSA y otros factores que determinan el pronóstico.⁽²²⁾

Se ha demostrado que la vitamina E y C y el selenio no son eficaces para su prevención. El uso de un inhibidor de la 5-a-reductasa (finasterida o dutasterida) reduce el riesgo de CP.

Las principales opciones terapéuticas incluyen la vigilancia activa; la privación androgénica; la prostatectomía radical retropúbica o perineal, asociada o no a radioterapia postoperatoria sobre los márgenes de la próstata y la pelvis; la radioterapia con haz externo, y la braquiterapia asociada o no a radioterapia con haz externo sobre los márgenes de la próstata o la pelvis.⁽²³⁾

La prostatectomía radical retropúbica es una opción de tratamiento quirúrgico con fines curativos, se puede realizar a cielo abierto, video laparoscópicos y robótica, lo que dependen de la edad y la comorbilidad del paciente compensada, el valor de PSA (<20), el grado de Gleason en la biopsia (<6 tumor que infiltra la próstata sin salir de su cápsula T2a). Otra modalidad con fines curativo es la radioterapia intersticial o externa, que exige los mismo requisitos, aunque se puede realizar hasta el estado T3b. Se ensayan otras opciones como es la ablación focal con láser y la terapia vascular fotodinámica con Tookad® soluble.

El tratamiento se debe individualizar en función de la patología asociada en el paciente; la esperanza de vida, la probabilidad de curarlo y las preferencias personales. Se recomienda más el tratamiento multidisciplinar, que integre la cirugía, la radioterapia y la privación androgénica. En los enfermos de mayor riesgo con una mayor probabilidad de tener micrometástasis ganglionares la privación de andrógenos se suele combinar con la radioterapia prostática y pélvica. En pacientes con un riesgo muy elevado de enfermedad micrometastásica o con patologías asociadas puede ser adecuado el tratamiento sistémico sin tratamiento local simultáneo.⁽²⁴⁾

Historia natural del paciente con cáncer de próstata⁽²⁵⁾

Muchos pacientes con CP, mueren con CP más que por CP. El pronóstico se correlaciona con el grado histológico y la extensión (estado) de la enfermedad. Más del 95 % de los cánceres de próstata son adenocarcinomas y es frecuente que sean multifocales. El CP localizado puede ser asintomático. La supervivencia media es de cinco años y puede tardar 10 años en producir metástasis. En la actualidad el reto del urólogo es el diagnóstico precoz del CP, para ello es ineludible la participación proactiva del médico general.

Las reflexiones expuestas conducen a establecer que la expresión clínica del CP es diversa y aún no se cuenta con biomarcadores precisos para su diagnóstico, lo que hace ineludible la habilitación de los médicos generales para contribuir con eficiencia en su prevención y diagnóstico clínico precoz en función de asegurar al paciente una mayor posibilidad de cura y supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faria R, Soares MO, Spackman E. Optimising the Diagnosis of prostate cancer in the era of multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Urol.* 2018; 73:23-30.
2. Acosta PLY, Correa ML, González GM, Acosta FA. Caracterización clínica-epidemiológica del cáncer de próstata. *Rev Univ Méd Pinar* [en línea] 2013 [citado 9 Ene 2019]; 9(2):2-13. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/160/104>
3. Cuba. Ministerio Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2018 [en línea]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [citado 9 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/anuario>
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Plan de estudio D de la carrera de Medicina. La Habana: Viceministerio de Docencia e investigación; 2015.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa de la asignatura Urología. La Habana: Viceministerio de Docencia e investigación; 2015.
6. Pérez MLE, Rodríguez RLL, Gallo FL, Pérez VJM. Complicaciones del tratamiento radiante en el cáncer de próstata. *Acta Méd Centro* [en línea]. 2013 [citado 22 Ene 2019]; 7(1):112-116. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/viewFile/204/343>

7. Acosta PLY, Correa ML, Gonzáles GM, Acosta FA. Caracterización clínica-epidemiológica del cáncer de próstata. Rev Univ Méd Pinar [en línea]. 2013 [citado 20 Ene 2019]; 9(2):2-13. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/160/104>
8. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre actualización del cáncer de próstata. European Association of Urology [en línea]. 2010 [citado 20 Ene 2019]. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/01-GUIA-CLINICA-SOBRE-EL-CANCER-DE-PROSTATA.pdf>
9. López GO, Álvarez CMJ, Saiz M, Lozano D, Rodrigo L. Adherencia a la dieta mediterránea y cáncer de próstata. Nutr Hosp [en línea]. 2015 Mar [citado 9 Ene 2019]; 31(3):1012-1019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8286>
10. Cobos VD, Martínez NI, Lissabet VMM. Acción preventiva del cáncer de próstata y colon en los trabajadores del Centro de Inmunología y Biopreparados de Holguín. Rev Cubana Salud Trab [en línea]. 2015 [citado 20 Ene 2019]; 16(1):25-7. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rst/vol16_1_15/rst04115.htm
11. Ortega BG, Castillo DZE. Tratamiento hormonal con zoladex más casodex en pacientes geriátricos con cáncer de próstata. Medicentro [en línea]. 2015 [citado 9 Ene 2019]; 19(1):59-60. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1855/1455>
12. Vázquez MY, Dornes RR, Fernández GYB, Abreu FN. Utilidad diagnóstica del ultrasonido en el cáncer de próstata. MEDICIEGO [en línea]. 2013 [citado 9 Ene 2019]; 19(Supl.1):[aprox. 12p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19_supl1_2013/articulos/t-11.html
13. Vallejos J, Villaronga A, Álvarez C, Mariluis C, Paganini L, González C, et al. Actualización de la estadificación del cáncer de próstata. Rev Argent radiol [en línea]. 2013 [citado 9 Ene 2019]; 77(4):301-05. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-992201300049&lng=es
14. Baade PD, Youlden DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. Prostate Int [en línea]. 2013 [citado 9 Ene 2019]; 1(2):47-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814115/>
15. Klemann N, Roder MA, Helgstrand JT. Risk of prostate cancer diagnosis and mortality in men with a benign initial transrectal ultrasound-guided biopsy set: a population-based study. Lancet Oncol. 2017; 18:221-229.
16. Sturgeon CM, Diamandis EP. Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Acta

- Bioquím Clín Latinoam [en línea]. 2013 [citado 9 Ene 2019]; 47(2):435-452. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-957201300020&lng=es
17. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, *et al.* Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol.* 2015; 33:109.
 18. Verma S, Rosenkrantz AB, Choyke P, *et al.* Commentary regarding a recent collaborative consensus statement addressing prostate MRI and MRI-targeted biopsy in patients with a prior negative prostate biopsy. *Abdom Radiol (NY).* 2017; 42:346-349.
 19. Woo S, Suh CH, Kim SY, *et al.* Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018; 73:81-91.
 20. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol.* 2017; 198:583-590.
 21. Regis L, Planas J, Celma A, de Torres IM, Ferrer R, Morote J. Comportamiento de la testosterona total y libre en suero como predictores del riesgo de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp [en línea]* 2015 [citado 9 Ene 2019]; 39(7):573-581. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S02001217>
 22. Rhee H, Thomas P, Shepherd B, *et al.* Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2016; 196: 1261-7.
 23. Shinohara K, Nguyen H, Masic S. Management of an increasing prostate-specific antigen level after negative prostate biopsy. *Urol Clin North Am.* 2014; 41:327-38.
 24. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013; 64:713-719.
 25. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015; 313:390-7.

Recibido: 6 de diciembre de 2018

Aprobado: 22 de febrero de 2019