

11227
71
2Ej.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CANCER DE PROSTATA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR RODOLFO DANTE RAMOS GAULT

MEXICO D.F. A 14 DE JUNIO DE 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



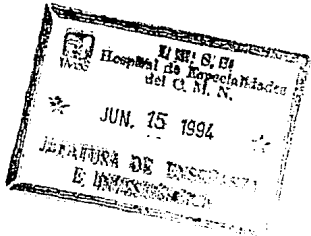
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Wacher



DR NIELS WACHER RODARTE.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
H.E. C.M.N. SIGLO XXI.

Halabe

DR JOSE HALABE CHEREM.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
H.E. C.M.N. SIGLO XXI.

I N D I C E

EPIDEMIOLOGIA.....	1
ETIOLOGIA.....	1
HORMONAL.....	1
ACTIVIDAD SEXUAL.....	2
DIETA.....	2
OCUPACION.....	2
INFECCION POR TRANSMISION SEXUAL.....	2
FACTORES GENETICOS.....	2
DISEMINACION.....	2
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	3
ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.....	5
ALTERACIONES METABOLICAS.....	5
DIAGNOSTICO.....	5
EXAMEN RECTAL DIGITAL.....	5
ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO.....	5
ULTRASONOGRAFIA TRANSRECTAL.....	7
RESONANCIA MEGNETICA.....	8
CLASIFICACION.....	9
TRATAMIENTO.....	9
ORQUIECTOMIA.....	10
ESTROGENOS.....	10
ANALOGOS DE L.H.R.H.....	10
ANTIANDROGENOS.....	11
BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL.....	11
TRATAMIENTO DEL CANCER AVANZADO (SINTOMAS).....	13

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más comunes en el hombre.

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de esta patología se ha ido incrementando a través de los años, en la década de los 50's su incidencia era del 10%. para la década de los 80's se encontraba en 70%. En 1975 ocupaba el 5o lugar de neoplasias en el mundo, actualmente ocupa el 3er lugar después del cáncer de pulmón y de colon. 99,000 nuevos casos de cáncer de próstata se detectan al año en los Estados Unidos y 197,700 a nivel mundial.

El rango de incidencia varía de acuerdo a las diferencias geográficas y raciales, ya que ésta es muy alta en Polinesia y Nueva Zelanda, moderadamente alta en América Central y América del Sur y baja en la zona suroeste de Asia; esto también se ve reflejado ya que en China y en Shangai se encuentra 0.8 casos por 100,000 habitantes en contraste con 100.2 casos por 100,000 habitantes en hombres negros de la ciudad de Alameda California. Es más común en hombres negros y mucho menos común en asiáticos que en blancos.

La mortalidad por esta neoplasia se ha reportado mayor en países caribeños como son San Vicente, Granadina y Martinica; menores en Suecia y Noruega, bajas en los Estados Unidos y niveles muy bajos en los países orientales.

En México la mortalidad en la década de los 80's era de 6.2 por 100,000 habitantes. Estas altas tasas de mortalidad son debidas a que cuando se diagnostica el cáncer de próstata se encuentra en un grado avanzado la enfermedad, como lo demostró Franks en 1954 en donde observó que en las autopsias realizadas a hombres mayores de 50 años. 30% de los casos presentaron carcinoma de próstata oculto.(1,2,3,4).

ETIOLOGIA.

HORMONAL.-Se sabe que el tejido prostático es influenciado por el efecto de algunas hormonas, esto es apoyado por que se han encontrado receptores específicos a hormonas esteroideas, así como a la mejoría con el uso de estrógenos y finalmente por que se puede inducir carcinoma prostático en modelos experimentales con la administración prolongada de hormonas sexuales masculinas. En adición se han encontrado mayores niveles de testosterona y de

dehidrotestosterona en tejido prostático neoplásico que en tejido prostático normal.(2).

ACTIVIDAD SEXUAL.-Se ha postulado que la actividad sexual puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia pero no ha sido totalmente demostrado. Algunos estudios han relacionado el estado marital y la frecuencia de cáncer en orden decreciente de la siguiente manera: Soltero, casado, viudo y divorciado.(2).

DIETA.- Los estudios realizados de la dieta como factor de riesgo demuestran que éste se eleva con una dieta alta en grasa animal, baja en fibra y β -carotenos. En estudios de laboratorio se ha observado que los β -carotenos revierten las lesiones hiperplásicas y anaplásicas inducidas por carcinógenos en cultivos de próstata y ratón.(1).

OCUPACION.-Se ha encontrado poca relación entre la ocupación y el riesgo de cáncer, pero los estudios que se han realizado a este respecto demuestran que una exposición al óxido de cadmio aumenta el riesgo de padecerlo.(5).

INFECCION POR TRANSMISION SEXUAL.-Se han aislado virus en tejido de cáncer prostático humano y que pueden inducir transformación oncogénica en células de embrión de Hamster, estos virus son; el herpes virus 2, virus de simio 40 y citomegalovirus, así mismo existe un incremento de títulos de anticuerpo en estos pacientes.(2).

FACTORES GENETICOS.-Existen 2 factores importantes en la etiología genética de esta patología, la edad a la que inicia la enfermedad y el número de miembros afectados en una familia. El locus genético involucrado en la herencia de cáncer de próstata no a sido bien identificado, pero se sabe que es un gene de alta penetrancia que predispone al desarrollo temprano de esta enfermedad. El tipo de herencia es autosómico dominante y se ha demostrado un aumento en el riesgo en los familiares de primer grado (padres y hermanos) mayor que en los de segundo grado (abuelos y tíos).(6).

DISEMINACION.

El cáncer de próstata se disemina tanto por vía hematogena como linfática. La diseminación linfática usualmente afecta al obturador y los nódulos iliacos, la hematogena afecta hueso y menos frecuente hígado y pulmón. Frecuentemente se han encontrado alteraciones en el cordón espinal causadas por compresiones extrínsecas.(2).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

El cáncer prostático se ha dividido en tres distintas categorías: Cáncer prostático clínico, el cual produce síntomas y que es diagnosticado clínicamente; cáncer oculto el cual produce metástasis clínicamente demostrables pero la lesión primaria permanece de tamaño insignificante; cáncer latente el cual no es reconocible clínicamente y que es un hallazgo incidental en las prostatectomías y las autopsias.(1).

OBSTRUCCION URETERAL.- La obstrucción ureteral es una de las manifestaciones secundarias más frecuentes del cáncer de próstata avanzado, su incidencia varía de 2 a 51% dependiendo de la población en estudio y ésta se presenta de manera similar entre pacientes con y sin metástasis óseas. El tumor puede invadir el trigono y causa una obstrucción relativa en la salida de la orina. En aproximadamente 80% de los casos el tejido tumoral comprime la unión uretero-vesical. El resto involucra al tercio medio del ureter, pero además se han reportado casos de compresión del ureter por nódulos linfáticos metastásicos grandes. Más de dos tercios de los pacientes con obstrucción ureteral presentan hidronefrosis bilateral.

COMPRESION DEL CORDON ESPINAL.-Esta patología constituye una emergencia neurológica, su diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales para salvar la función neurológica. La incidencia varía de 1 a 10%. El cáncer de próstata es la segunda causa más común de compresión de cordón metastásico en hombres. La mayoría de estas lesiones ocurre en las vértebras torácicas seguidas por las vértebras lumbares y cervicales, ocasionalmente estas lesiones pueden ser múltiples. Estas son acompañadas por cambios radiológicos, encontrando un intervalo promedio de 15.5 meses entre la aparición de metástasis vertebrales y el desarrollo de compresión del cordón espinal. El dolor irradiado a las extremidades inferiores usualmente es el primer síntoma y este puede preceder a la compresión actual por algunos meses, frecuentemente la disfunción motora se presenta antes de la pérdida sensitiva, pero también se pueden desarrollar simultáneamente. El examen neurológico puede revelar desde pérdida sensitiva aislada hasta franca paraplejia. Los estudios radiológicos de columna revelan anomalías en un 90% de los casos, la tomografía computada ayuda a delimitar la extensión de la lesión y la mielografía se utiliza para establecer el nivel de compresión.

OBSTRUCCION DEL ORIFICIO DE SALIDA DE LA VEJIGA.- Esta

obstrucción es una manifestación común del cáncer de próstata, su incidencia es difícil de precisar ya que algunos pacientes cursan también con hipertrofia prostática benigna, por esto mismo los rangos varían de 17 a 70%. su manejo se ha propuesto que sea a base de tratamiento hormonal o quirúrgico (resección transuretral).

DOLOR OSEO.- Este síntoma es uno de los menos tolerables del cáncer de próstata y que en ocasiones provoca limitación en la actividad física, su etiología exacta no es clara pero se presume que está relacionado a la síntesis de prostaglandinas y otros mecanismos. El dolor puede ser continuo o intermitente, puede tener variaciones durante el día y ser de naturaleza migratoria. Los sitios más comúnmente afectados son; cintura y cadera, seguido por las piernas, cuello, hombros y costillas. Cuando existe la evidencia de metástasis esqueléticas extensas puede presentarse cefalea.

OBSTRUCCION RECTAL.- El cáncer de próstata avanzado puede producir obstrucción rectal imitando al carcinoma rectal primario, la distinción entre estos dos es esencial ya que el primario de recto es tratado por resección quirúrgica y la invasión por tumor prostático es manejado con terapia hormonal. Su incidencia se encuentra en aproximadamente 10% y se puede manifestar de tres formas diferentes: 1.- Una masa rectal anterior que comprime u ocluye la luz del recto, 2.- Estrechez rectal y 3.- Una masa con ulceración mucosa. Además se ha reportado obstrucción rectal secundaria a nódulos linfáticos metastásico y fístulas rectovesicouretrales. Los síntomas son diarrea, hemorragia rectal, constipación y tenesmo y los síntomas urinarios pueden estar ausentes. El examen físico puede revelar una masa dura en la pared anterior del recto, una mucosa rectal intacta en la proctoscopia se ha identificado como característica de una lesión secundaria usualmente de un primario prostático. La urografía excretora muestra cambios significativos en 90% de los pacientes, la cistoscopia puede revelar elevación y distorsión del trigono y la tomografía computada de pelvis se usa para delinear el origen rectal de esta lesión.

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.- Se sabe que la glándula prostática es productora de enzimas parecidas al activador de plasminógeno y tromboplastina. El tejido prostático libera tromboplastina a la circulación la cuál activa la cascada de coagulación. La liberación de sustancias activadoras de plasminógeno de la próstata y lesiones

tisulares pueden producir secundariamente fibrinolisis, y la coagulación intravascular diseminada con fibrinolisis secundaria se ha postulado como causante de la diátesis hemorrágica asociada con el cáncer de próstata avanzado. Así mismo se ha encontrado una relación entre estas alteraciones hematológicas y el estadio en el que se encuentra el cáncer. El diagnóstico de coagulación intravascular diseminada se basa en la disminución de la cuenta plaquetaria y prolongación del tiempo de protrombina.

ALTERACIONES METABOLICAS.- Muchas de estas alteraciones son similares a los síndromes paraneoplásicos que se observan en otras malignidades y frecuentemente implican un pobre pronóstico especialmente en los tumores que no son sensibles a andrógenos. Existe alteración del metabolismo del calcio manifestada de ambas maneras hiper o hipocalcemia. Cuando existen metástasis óseas se encuentra un intervalo de 12.6 meses para la aparición de hipocalcemia, muchos de estos pacientes son asintomáticos y algunos de ellos presentan pocos signos neurológicos. La hipercalcemia es rara y su incidencia es menor al 2%.

MANIFESTACIONES PULMONARES.-Es muy rara la alteración pulmonar en el cáncer prostático y su incidencia en promedio es de 4.8%, la manifestación más frecuente es un nódulo pulmonar discreto y estos pacientes pueden presentar ocasionalmente insuficiencia respiratoria progresiva, el estudio patológico de estas lesiones revela linfangiectasias.(7).

DIAGNOSTICO.

Para el diagnóstico del cáncer prostático se han utilizado varios métodos de los cuales en las últimas décadas han sobre salido tres; el examen rectal digital, antígeno prostático específico y ultrasonido transrectal prostático.

EL EXAMEN RECTAL DIGITAL es el más antiguo que se ha utilizado para la detección de esta patología, su valor predictivo positivo se encuentra entre el 6 y 39% pero este solo se puede utilizar para sospechar malignidad de la glandula cuando se encuentran masas induradas.(8).

EL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO es una glucoproteína de cadena simple que contiene 93% de aminoácidos y 7% de carbohidratos. Inicialmente se describió como una proteína en el plasma seminal humano, posteriormente en 1978 se le nombró como p30 por su peso

molecular de 30,000 daltons y posteriormente en 1979 se aisló de tejido prostático y se observó que no había otro tejido humano que lo produjera. Funcionalmente el antígeno prostático específico (APE) es una kalikreína que es producida exclusivamente por las células epiteliales de los acinos y conductos de la glándula prostática, esta fue localizada únicamente en las células epiteliales y no se encontró en ningún otro componente celular de la próstata incluyendo el estroma y los elementos vasculares. Su vida media varía de 2.2 a 3.2 días, por esta vida media tan larga se necesitan de 2 a 3 semanas para que la concentración del APE disminuya a niveles basales después de la manipulación prostática, intervención diagnóstica como es el ultrasonido transrectal y/o biopsia y varios tratamientos de la próstata. Los valores normales son de 0.0 a 2.5 ng/ml.

Existen varias patologías que pueden dar elevaciones falsas del APE como es la prostatitis, retención urinaria, hiperplasia prostática y cáncer prostático. No se ha investigado si la cateterización uretral o la eyaculación altera las concentraciones de APE.

El APE tiene una seguridad diagnóstica (eficacia) para el cáncer de próstata confinado al órgano de 64% si las concentraciones séricas son mayores de 4 ng/ml, y un 70% si los valores son mayores a 10 ng/ml. Cuando el nivel del APE sérico es mayor de 10 ng/ml en conjunto con un examen rectal anormal el valor predictivo positivo es del 80%, sin embargo, cuando el nivel es menor de 4 ng/ml el valor predictivo disminuye a menos del 50%. En pacientes con examen rectal normal y APE mayor de 10 ng/ml el valor predictivo positivo es únicamente de 31%.

Se ha observado que las concentraciones de APE se correlacionan con el estadio del tumor. Myrtel y colaboradores en un estudio de 553 pacientes con varios estadios de cáncer prostático observó que la concentración del APE se incrementaba conforme progresaba el estadio de la enfermedad. La concentración de APE fue mayor de 4 ng/ml en 63% de los pacientes con estadio A, 71% con estadio B, 81% con estadio C y 88% con estadio D. Así mismo se ha observado correlación entre este antígeno y las metástasis esqueléticas, en particular los pacientes con niveles bajos de APE (20 ng/ml o menos) raramente tienen metástasis esqueléticas. El APE también puede identificar a los pacientes sometidos a prostatectomía en el periodo postoperatorio

temprano que cursen con enfermedad persistente, estos pacientes si son identificados cuando el volumen del tumor es extremadamente pequeño tienen la gran oportunidad de recibir el máximo beneficio de la terapia conjunta. En la terapia androgénica se ha observado que altos niveles de APE corresponden a un tiempo menor de supervivencia. Así también las mediciones después de 6 meses de terapia antiandrogénica fueron de valor pronóstico y se podía observar si la respuesta era favorable al tratamiento.(9).

EL ULTRASONIDO TRANSRECTAL técnicamente es poco invasivo y fácil de realizar, el estudio toma de 15 a 20 minutos y es realizado sin el uso de anestesia, antes de realizarlo se debe hacer una examinación rectal para excluir la presencia de anomalías rectales o anales que puedan contraindicar el estudio, el transductor debe ser insertado de 8 a 9 cms por arriba del ano, cubierto con un condón inflado y puesto en contacto directo con la pared rectal.

Las características ultrasonográficas del cáncer de próstata varían, particularmente cuando son pequeñas y localizadas aparecen como áreas hipoecoicas, pero se ha demostrado que también pueden ser hiperecoicas, isoecoicas o de ecogenicidad mixta, la experiencia indica que cánceres de menor tiempo de evolución tienen menor ecogenicidad, estas imágenes hipoecoicas pueden aparecer por que el estroma es reemplazado por glándulas infiltrantes tumorales desafortunadamente muchas estructuras y procesos benignos pueden dar características similares a las imágenes hipoecoicas del cáncer de próstata pequeño incluyendo pequeños nódulos de hiperplasia, quistes, infartos, procesos inflamatorios, atrofia quística, vasos sanguíneos y tejido muscular. En pacientes con cancer confinado al organo la cápsula esta bien delineada y libre de distorsión o disrupción, cuando hay deformidad obvia se asocia con enfermedad invasiva que causa pérdida de la simetría, continuidad y patrón hiperecoico de la cápsula prostática. Es importante enfatizar que la invasión microscópica capsular dentro de la grasa periprostática y la invasión microscópica de las vesículas seminales no pueden detectarse por ultrasonido transrectal. Los rangos de sensibilidad para el diagnóstico de cancer de próstata varían de 71 a 92% y la sensibilidad para detección de la enfermedad subclínica es de un 60 a 85%, los rangos de especificidad son de 41 a 79%, la sensibilidad cuando esta involucrada la cápsula y las vesículas seminales es de 89

a 100%, pero la especificidad es únicamente de 50% para la penetración capsular y 28% para la alteración en vesículas seminales.

Para el monitoreo de respuesta al tratamiento hay que enfatizar que el ultrasonido determina el volumen total de la glándula y no el volumen tumoral. Después de 3 6 meses de la orquiectomía o terapia con estrógenos un 20 a 30% de disminución en el volumen prostático fue detectable sonográficamente.

La biopsia guiada por ultrasonido es útil cuando en el examen rectal digital no se encuentra masa palpable , pero en pacientes con sospecha de malignidad prostática sin masa palpable la biopsia guiada de las áreas sospechosas puede establecer el diagnóstico.(10).

LA RESONANCIA MAGNETICA hasta el momento no ha tenido un valor importante para el diagnóstico de cáncer de próstata, sin embargo, se ha utilizado para estadificar a los pacientes con esta patología. Es claramente una gran ventaja para la visualización de vejiga, vesículas seminales, recto y linfadenopatía pélvica en los planos coronal, sagital y transversal, contando con una precisión de 83% para identificar la etapa local del cáncer, en comparación con la tomografía computada que es de un 65%. En un estudio realizado por Muñoz y colaboradores a 9 pacientes con adenocarcinoma prostático en etapa inicial, concluyeron que la resonancia magnética tiene una precisión de 77%, una sensibilidad de 66% y una especificidad de 100% cuando correlacionaron los resultados de la RMN con los estudios histopatológicos realizados en estos pacientes. La interpretación errónea de infiltración tumoral puede ocurrir cuando existe fibrosis, atrofia, escaras, o hiperplasia asimétrica en la zona periférica de la próstata.(11)..

CLASIFICACION.

Existen dos clasificaciones para la estadificación del cáncer de próstata.(12).

Sistema urológico americano (A-D)

Estadio A - hallazgo incidental

A1 focal

A2 difuso

Estadio B - confinado a próstata

B1 nódulo pequeño discreto

B2 nódulos grandes o múltiples

Estadio C - localizado al área periprostática

C1 no involucra las vesículas seminales < 70 g

C2 involucra a las vesículas seminales > 70 g

Estadio D - enfermedad metastática

D1 metástasis a nódulos linfáticos pelvicos u obstrucción ureteral causando hidronefrosis.

D2 metástasis a tejidos blandos, organos, hueso y nódulos linfáticos distantes.

Sistema tumor-nódulo-metástasis (TNMD)

Estadio T 0 tumor no palpable

Estadio T1 tumor intracapsular, rodeado por glándula normal.

Estadio T2 tumor confinado a la glándula, nódulo pequeño que deforma el contorno.

Estadio T3 tumor más alla de la cápsula, con o sin alteración de las vesículas seminales.

Estadio T4 tumor fijo o que invade estructuras adyacentes.

Estadio N1 nódulos linfáticos metastásicos regionales.

Estadio M1 metástasis distantes.

TRATAMIENTO.

El tratamiento del cáncer de próstata ha sido estudiado y aplicado desde hace 50 años. Los primeros estudios fueron realizados por Huggins y Hodges en 1941 en los cuales encontraron que la progresión del cáncer estaba asociado a factores hormonales.

Observaron que el crecimiento de las células del cáncer prostático generalmente se relaciona con los niveles androgénicos, y estos autores redujeron los niveles de andrógenos con el uso de estrógenos u orquiectomía bilateral, recibiendo el premio nobel en 1953 por este trabajo.(13).

ORQUIECTOMIA.- La orquiectomía bilateral se ha asociado con pocas complicaciones, se realiza fácilmente bajo anestesia local si es necesario y tiene un costo relativamente bajo. Con este tratamiento se obtiene una disminución rápida de los niveles de testosterona séricos e induce una buena respuesta terapéutica.

La disminución del volumen prostático despues de la orquiectomía

en 2 de cada 3 pacientes a permitido el uso clínico para el manejo de la disfunción en la micción o retención urinaria. Obteniendo un buen resultado local en más del 60% de los pacientes. Aun es controversial el momento en el que se debe de realizar la orquiectomía ya que algunos investigadores la recomiendan cuando existen síntomas de enfermedad progresiva y otros la prefieren emplear en etapas tempranas, pero la sobrevida en ambos casos es similar. La eficacia de esta terapia se basa en el hecho de que los testículos producen aproximadamente 95% de los andrógenos circulantes.(13, 14).

ESTROGENOS.- La terapia estrogénica muestra que reduce eficazmente los niveles de andrógenos pero su uso se ha reducido por el riesgo asociado de complicaciones cardiovasculares.(13, 14).

Cifuentes recomienda en su artículo de revisión que se debe de continuar con el uso del Dietilestilbestrol ya que los efectos indeseables cardiovasculares se han observado con dosis de 3 a 5 mg, pero él comenta que con dosis sostenidas de 1 mg al día estas complicaciones cardiovasculares disminuyen de manera importante, y otros efectos secundarios como la ginecomastia es de poca importancia.(15).

ANALOGOS DE LA LHRH.- Su administración aguda, relativamente breve produce liberación de gonadotropinas hipofisarias que estimulan a las células de Leydig en el testículo e incrementan la concentración plasmática de testosterona cuya consecuencia es empeoramiento clínico inicial, su efecto en forma crónica y prolongada produce el efecto paradójico de suprimir la secreción de gonadotropinas y testosterona, con lo que se consigue así la llamada orquiectomía química.(15).

Algunos autores prefieren este método de tratamiento por tener las siguientes características, ser un tratamiento reversible, ausencia de cirugía y el impacto psicológico que provoca en los pacientes predilección por este tratamiento. Por su efecto al inicio de la terapia el uso simultáneo de medicamentos antiandrogénicos y/o estrogénicos. Numerosos estudios han demostrado que la terapia con análogos de LHRH son tan efectivos como la orquiectomía o los estrógenos en reducir los niveles de testosterona.(13, 14, 15).

ANTIANDROGENICOS.- Estas drogas se dividen en 2 tipos; esteroideos tipo 3 (acetato de ciproterona) y no esteroideas o también llamadas drogas puras (flutamida, anadrona, etc.). el efecto

de los primeros es inhibir la acción en los órganos blanco de los andrógenos lo cual produce una disminución en los niveles de testosterona plasmáticos si las dosis usadas son correctas. El efecto de los segundos es bloquear a los receptores androgénicos prostáticos sin interferir directamente en la secreción de la LH, con esto se logra mantener niveles altos de testosterona plasmática y preservar la libido un factor que se debe de considerar cuidadosamente en la evaluación de las opciones terapéuticas.

Algunos estudios han reportado que el uso de estos medicamentos mejora la sobrevida 67y reduce el tiempo de progresión. Deleare y Van rponen en su artículo de revisión que la monoterapia con Flutamida como tratamiento primario es una buena opción ya que se observó buena respuesta en algunos pacientes con cáncer de próstata y puede ser de gran valor en pacientes jóvenes quienes quieren permanecer con actividad sexual.(14, 16).

BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL.- Existe la hipótesis de que la sobrevida puede mejorar con un bloqueo completo hormonal usando la combinación de orquiectomía con un antiandrogénico ya que esto previene la posible acción de la Dehidrotestosterona cuyos niveles en la próstata después de la castración continúan elevados, pero esta combinación no es de elección unanime por que la Organización Europea para el Tratamiento de Cáncer ha realizado estudios en donde concluyen que esta combinación no es superior a la orquiectomía sola.

Un estudio realizado en México por Mendoza y colaboradores utilizaron la orquiectomía bilateral y la Flutamida como bloqueo androgénico total y encontraron que en los 120 pacientes estudiados la sobrevida fue de 62% a los 12 meses y 58% a los 24 meses. En otro estudio realizado por Benson y colaboradores estudiaron a 603 pacientes en donde 303 pacientes recibieron Leuprolide y Flutamida y 300 recibieron Leuprolide y placebo, encontrando que el tiempo libre de enfermedad fue de 13.8 meses para el grupo de Leuprolide y placebo y 16.9 meses para el grupo de Leuprolide y Flutamida, así mismo la sobrevida fue de 28.3 meses para el Leuprolide y placebo y 35.6 meses para el de Leuprolide y Flutamida. Por todo esto es necesario realizar estudios controlados para evaluar el impactoreal de esta modalidad terapéutica.(14, 17, 18).

FALLAS TERAPEUTICAS.- Todas estas modalidades de tratamiento no han dado una respuesta satisfactoria, una de las causas es la

existencia de niveles bajos de testosterona derivados de la glándula adrenal y por esto se han utilizado las terapias combinadas.

Por otro lado se ha observado una resistencia hormonal del cáncer de próstata y se ha sugerido que esta neoplasia tiene diferentes clonas celulares por lo cual algunas de estas responden al tratamiento y existe mejoría clínica pero posteriormente pueden presentar recaídas, pero además se apoya en que el tumor primario puede responder al tratamiento pero las metástasis en caso de haberlas no responden.

Por tal motivo actualmente se investiga la combinación de varios tipos de tratamiento para esta patología, como es el uso de quimioterapia.

En el trabajo de Saxman y colaboradores estudiaron a 99 pacientes con cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal, dividiéndolos en 2 grupos; el grupo 1 recibió únicamente Ciclofosfamida y el grupo 2 recibió Ciclofosfamida, Desoxirubicina y Metrotexate, además a todos los pacientes se les realizó evaluación de la escala de Karnofsky. En los resultados el tiempo de supervivencia para el grupo 1 y con la escala de Karnofsky alta fue de 9 meses y para el grupo 2 fue de 9.5 meses. Para los pacientes con escala de Karnofsky baja la supervivencia en el grupo 1 fue de 5 meses y para el grupo 2 fue de 6 meses, concluyendo los autores que con esta modalidad de tratamiento no mejora la supervivencia comparada con la de otros tratamientos. (14, 19).

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DE CÁNCER PROSTÁTICO AVANZADO.

OBSTRUCCIÓN URETERAL.-El tratamiento de la obstrucción ureteral consiste en manipulación hormonal y radioterapia, el tratamiento hormonal consiste en deprivación androgénica y se ha visto que existe mejor respuesta en aquellos pacientes que presentan el cáncer de próstata antes de que inicie la obstrucción ureteral que aquellos que se presentan ya con la obstrucción, así como sobreviven más tiempo los que no tienen lesiones óseas ni hidronefrosis. El rango de respuesta varía de un 30 a 70%. Para el tratamiento con radioterapia se utilizan desde 5,000 a 6,000 rads, la respuesta inicial es favorable pero la supervivencia y la respuesta a largo tiempo no está bien documentada.

COMPRESIÓN DEL CORDÓN ESPINAL.-El tratamiento inmediato consiste en la administración de esteroides, aplicando Dexametazona 10 mgs

intravenoso seguido por 6 mgs via oral cada 4 meses, despues de esta terapia se puede elegir entre terapia hormonal, laminectomía o radioterapia. La recuperación de la función neurológica se ha observado 48 horas después de la terapia hormonal. la laminectomía generalmente ofrece una mejoría rápida, y para el tratamiento con radioterapia se utilizan de 2,000 a 4,000 rads para liberar las vértebras involucradas, el limitante para la radioterapia es la tolerancia del cordón espinal.

OBSTRUCCION DEL ORIFICIO DE SALIDA DE LA VEJIGA.-Un canal de resección transuretral seguido por radiación o terapia hormonal es el modo usual de terapia en estos pacientes, pero algunos autores sugieren que la resección transuretral puede provocar una diseminación del cáncer de próstata.

DOLOR OSEO.-El tratamiento del dolor oseo metastásico puede ser la deprivación androgénica, la orquiectomía produce rápidos resultados aproximadamente 24 horas después de haberlo realizado, el Dietilestilbestrol puede ser utilizado en pacientes que no aceptan la orquiectomía, también se pueden utilizar varios analgésicos como el Acido Acetil Salicílico por inhibir la síntesis de prostaglandinas, la respuesta a la Meperidina y a la Morfina es variada e impredecible. El tratamiento más usado es la radioterapia, dando 2,000 a 3,000 rads en dosis divididas.

OBSTRUCCION RECTAL.-El tratamiento depende del grado de la obstrucción y de la sensibilidad hormonal de la lesión primaria, los pacientes que presentan franca obstrucción requieren de colostomía, y los pacientes que presentan tumores sensibles a hormonales la deprivación androgénica es una excelente elección.

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.-En los pacientes que presentan CID, la terapia sustitutiva con fibrinógen y plaquetas deberá ser iniciada de inmediato, posteriormente la deprivación androgénica ofrece buenos resultados y cuando las alteraciones en la coagulación se han corregido se puede realizar orquiectomía para prevenir la CID crónica.(7).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Zaeidze D, Boyle P Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology Br J Urol 1987; 59: 493-502.
- 2.-Gittes RF Crceinoma of the prostate N Eng J Med 1991;324(4):236-44.
- 3.-Silverberg E, Lubera J Cancer Statistics Cancer 1988;38:5-8.
- 4.-Franks LM Latente carcinoma of the prostate J Pathol Bacteriol 1954;68:603-16.
- 5.-Kipling M, Waterhouse JA Cadmium and prostatic carcinoma Lancet 1967;1:730-1.
- 6.-Carter B, Steven G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaacs W et al Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features J Urol 1993;150:797-802.
- 7.-Surya B, Provet J Manifestations of advanced prostate cancer: prognosis and treatment J Urol 1989;142:921-28.
- 8.-Jimenez J, Broseta E Diagnostic challenges of prostatic carcinoma Br J Urol 1992;70 (suppl 1):39-42.
- 9.-Oesterling J Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate J Urol 1991;145:907-23.
- 10.-Waterhouse R, Resnick M, The use of transrectal prostatic ultrasonography in the evaluation of patients with prostatic carcinoma J Urol 1989;141:233-39.
- 11.-Muñoz C, Muñoz J, Neyra G, Bañuelos C, Ramos F Adenocarcinoma prostático: correlación entre imágenes por Resonancia Magnética Nuclear y hallazgos quirurgico-patológicos Bol Col Mex Urol 1992;38(9):38-43.
- 12.-Murphy G, Gaeta J, Pickren J, Wajzman Z Current status of classification and staging of prostate cancer Cancer 1980;45(7):1889-95.
- 13.-Crawford E Challenges in the management of prostate cancer Br J Urol 1992;70 (suppl 1):33-8.
- 14.-Rioja L, Sanz J Carcinoma of the prostate: general concepts Sem Oncol 1991;18(5)(suppl 6):2-8.
- 15.-Cifuentes L El dietilestilbestrol en el tratamiento del

carcinoma de la próstata Bol Col Mex Urol 1991;8:113-9.

16.-Deleare K, Van L Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma Sem Onc 1991;18(5):13-8.

17.-Mendoza A, Ocampo O, De la Garza J The treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgenic blockade using bilateral orchidectomy and flutamide:experience at the nacional cancer institute in Mexico Sem Oncol 1991;18(5)(suppl 6):19-20.

18.-Benson R, Crawford E, Eisenberger M, McLeod D, Spaulding J, Dorr F National cancer institute study of luteinizing hormone-releasing hormone plus flutamide versus luteinizing hormone-releasing hormone plus placebo Sem Oncol 1991;18(5)(suppl 6):9-12.

19.-Saxman S, Ansari R, Drasga R, Miller M, Wheeler B, McClean J et al Phase III trial of cyclophosphamide versus cyclophosphamide, doxorubicin and methotrexate in hormone-refractory prostatic cancer Cancer 1992;70(10):2488-92.