

# 4. Cáncer de próstata localmente avanzado

## 4.1. Elección del tratamiento inicial

**Pregunta para responder:**

- ¿Cuál es la opción más eficaz y segura de tratamiento para un paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado?

Cuando se plantea el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado se pueden plantear las siguientes opciones<sup>4</sup>:

- Tratamiento local: radioterapia o prostatectomía
- Observación del paciente (esperar y ver)
- Combinación de tratamiento local (radioterapia o prostatectomía) y hormonoterapia
- Hormonoterapia de forma exclusiva
- Otros tratamientos experimentales: crioterapia o HIFU

### 4.1.1. Prostatectomía vs. otros tratamientos

Prostatectomía vs. esperar y ver

No se han localizado estudios que comparen la prostatectomía con esperar y ver (*watchful waiting*) en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Prostatectomía vs. radioterapia

No se han localizado estudios que comparen prostatectomía con radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado; pero, con relación a estos pacientes, se sabe lo siguiente:

- Con la prostatectomía, por la propia definición de lo que es un cáncer localmente avanzado, existe la probabilidad de que no se elimine

Estudio de cohortes (2+)

- completamente el tumor. El efecto adverso más importante de este tratamiento es la incontinencia urinaria, que altera mucho la calidad de vida de los operados (en pacientes con cáncer de próstata localizado<sup>126</sup>, el riesgo de incontinencia es 14–16%).
- La radioterapia tiene resultados similares de eficacia a los de la prostatectomía, pero mayor seguridad. Los efectos secundarios más importantes con este tratamiento son rectales (en cáncer de próstata localizado<sup>126</sup>, en el que se utilizan dosis menores, el riesgo de tenesmo es un 35% y de hemorroides dolorosas, 16%).

#### 4.1.2. IMRT vs. RT conformada tridimensional

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática de la *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias* de Galicia, avalia-t<sup>133</sup>, pretende analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que es una variante técnica (más avanzada) de la radioterapia conformada tridimensional, en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (T1–T3). Concluye que la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la IMRT frente a la radioterapia conformada es escasa y de baja calidad, y que los estudios que han trabajado con la IMRT no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el control de la enfermedad o la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado al compararla con la 3D-CRT a dosis equivalentes. En cuanto a la seguridad, la revisión concluye que la IMRT presenta menor toxicidad rectal tardía y sexual al compararla con la 3D-CRT en los pacientes con cáncer de próstata.

#### 4.1.3. Tratamiento hormonal neoadyuvante/adyuvante

HT + WW vs. WW

ECA (1-)

En el estudio de McLeod *et al.*<sup>169</sup>, al comparar HT (con bicalutamida 150 mg/día) añadida al WW vs.

WW en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, la bicalutamida obtuvo mejores resultados en la SLPB, además de presentar una tendencia a mejorar la SG.

HT + RT vs. RT

### HT neoadyuvante + RT vs. RT

Los estudios analizados por Kumar *et al.*<sup>168</sup> que comparan RT + HT neoadyuvante vs. RT en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado, ofrecen los siguientes resultados relevantes:

RS de ECA(1+)

- Para la SG a 8 años, no se encontraron mejores resultados con la HT neoadyuvante para el global de pacientes, aunque sí se apreció mejoría en los que presentaban tumores con puntuación de Gleason de 2 a 6.
- Para la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, se encontró un HR estadísticamente significativo<sup>174</sup>. A los 8 años, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad fue mayor en el grupo de tratamiento neoadyuvante<sup>175</sup>.
- Para la supervivencia libre de enfermedad bioquímica, se obtuvo un OR agrupado muy significativo a favor de la HT neoadyuvante.

Jereczek-Fossa *et al.*<sup>153</sup> pretenden revisar el tratamiento con radioterapia para el cáncer de próstata no metastásico. Encuentran que la adición de tratamiento hormonal neoadyuvante a la radioterapia incrementa la supervivencia libre de enfermedad en pacientes T1–T4. En estos estudios, la duración habitual del tratamiento hormonal es variable; en la mayoría de los casos, en torno a los 3 meses.

RS de ECA(1+)

### HT adyuvante + RT vs. RT

Los estudios identificados por la revisión de Kumar *et al.*<sup>168</sup> que abordaron la adyuvancia hormonal con la radioterapia mostraron los siguientes resultados:

Cuando se utilizan análogos LHRH como adyuvante, mejoran los resultados de forma significativa con respecto a la SG, la supervivencia libre de

RS distintos tipos de estudio (1+) enfermedad, el riesgo de metástasis a distancia y la SLPB a 5 y 9 años<sup>176,177</sup>. Con respecto al fallo loco-regional, se han demostrado mejores resultados a los 5 años<sup>176</sup>. Para la supervivencia cáncer-específica, hay mejoría significativa con el tratamiento combinado a 5 años<sup>176</sup> pero no a los 12 años<sup>177</sup>.

La hormonoterapia adyuvante con bicalutamida, con una mediana de seguimiento de 7,4 años demostró mejores resultados para el tratamiento combinado con respecto a la SG y la supervivencia libre de enfermedad<sup>178</sup>.

RS distintos tipos de estudio (1+) La revisión sistemática de Sharifi *et al.*<sup>179</sup> encuentra que en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, la deprivación androgénica adyuvante a la radioterapia mejora la SG a los 5 años y a los 10 años de forma estadísticamente significativa.

RS distintos tipos de estudio (2+) En los estudios sobre la adyuvancia hormonal tras radioterapia que se presentan por la revisión sistemática de Jerezek-Fossa *et al.*<sup>153</sup>, la duración habitual del tratamiento hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado es de 2–3 años.

HT + prostatectomía vs. prostatectomía

#### HT neoadyuvante + prostatectomía vs. prostatectomía

Los artículos incluidos en la revisión de Kumar *et al.*<sup>168</sup> que comparaban estos tratamientos incluían pacientes T1–T3 N0 M0, pero los pacientes presentaban predominantemente enfermedad T1 y T2 y no se mostraban los resultados de forma separada, por lo que no pueden utilizarse para sacar conclusiones sobre los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

#### HT adyuvante + prostatectomía vs. prostatectomía

ECA (1-) McLeod *et al.*<sup>169</sup> incluyen pacientes T1–T4 Nx, en los que se compara la administración de bicalutamida (150 mg/día) adyuvante al tratamiento local (prostatectomía o RT) o a esperar y ver (WW) vs. tratamiento local o WW. En este estudio, al comparar bicalutamida con prostatectomía vs. prostatectomía, la bicalutamida obtuvo mejores resultados en la SLPB,

pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG con un seguimiento máximo de 10 años.

Sharifi *et al.*<sup>179</sup> pretenden analizar los riesgos y beneficios de la deprivación androgénica en el cáncer de próstata localmente avanzado y en el cáncer de próstata localizado de alto riesgo. Encuentran que, en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y sometidos a prostatectomía en la que se detecta afectación ganglionar, la deprivación androgénica adyuvante mejora la SG a 10 años.

RS distintos tipos de estudio (1+)

Prostatectomía + HT vs. RT + HT

El estudio de Akakura *et al.*<sup>180</sup> es un ensayo clínico aleatorio que pretende identificar la eficacia y seguridad de la prostatectomía + HT neoadyuvante y adyuvante vs. RT + HT neoadyuvante y adyuvante. Encuentran que los pacientes que reciben prostatectomía + HT presentan resultados equivalentes a largo plazo (10 años) al compararlos con los que reciben RT + HT.

ECA (1-)

Toxicidad de la HT

En la revisión de Kumar<sup>168</sup> se encuentra que hay más eventos adversos (sofocos, diarrea, astenias, ginecomastia) en los grupos que reciben tratamiento local y hormonal que en los pacientes que solamente reciben tratamientos locales.

RS de ECA (1+)

Green *et al.*<sup>181</sup> abordan de manera destacada la calidad de vida de los pacientes tratados por cáncer de próstata no localizado, en los que se pone de manifiesto una afectación de la función sexual durante el tratamiento hormonal. Se trata de población anciana o de edad avanzada y con niveles medios-bajos de función sexual previa.

ECA (1+)

#### 4.1.4. Hormonoterapia de forma exclusiva

No se han localizado estudios que comparen la utilización de hormonoterapia de forma exclusiva con tratamientos locales en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

### 4.1.5. Tratamientos experimentales

No se han identificado estudios que valoren la utilidad del docetaxel administrado de forma concomitante o adyuvante a la radioterapia tras tratamiento local.

RS distintos tipos de estudio (1+)

El *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, del Reino Unido, ha realizado dos revisiones sistemáticas que abordan la utilización de la crioterapia<sup>183</sup> y los HIFU<sup>137</sup> como intervenciones primarias para el cáncer de próstata no metastásico. Concluyen que la evidencia científica disponible sobre estos tratamientos para el cáncer de próstata localmente avanzado es escasa y de baja calidad.

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática de Shelley *et al.*<sup>138</sup> compara la eficacia y los efectos adversos de la crioterapia con los de otros tratamientos primarios (prostatectomía radical, radioterapia y observación) para el manejo de pacientes con cáncer de próstata T1–T3. Sólo encuentra un estudio comparativo, y en él no se muestran los resultados de forma separada para el cáncer de próstata localmente avanzado. También concluyen que se trata de un procedimiento experimental y, por lo tanto, no constituye una primera elección.

En resumen, diferentes revisiones sistemáticas bien realizadas<sup>137,138,183</sup> no han conseguido identificar literatura científica de buena calidad que permita apoyar los HIFU o la crioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, lo que nos lleva a la conclusión de que no existe suficiente evidencia al respecto.

### Recomendaciones

√	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida superior a 10 años, se recomienda el tratamiento con radioterapia externa conformada tridimensional o radioterapia externa conformada + braquiterapia.
D	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado que requieran tratamiento radioterápico, la radioterapia conformada tridimensional es una alternativa en los centros en los que la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) no esté disponible.

√	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida superior a 10 años y bajo riesgo de afectación ganglionar (cT3a + Gleason <8 + PSA <20 ng/ml) podría considerarse el tratamiento con prostatectomía radical.
√	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida inferior a 10 años, esperar y ver u hormonoterapia pueden ser alternativas terapéuticas.
A	Debe administrarse neoadyuvancia hormonal a aquellos pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se les indique tratamiento radioterápico.
C	La duración habitual del tratamiento hormonal neoadyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado será de 3 meses.
A	Se recomienda la adyuvancia hormonal a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
D	La duración habitual de la adyuvancia hormonal tras radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado es de 2–3 años.
B	No se recomienda la neoadyuvancia hormonal en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se va a someter a prostatectomía radical.
B	No se recomienda el tratamiento hormonal adyuvante a la prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, excepto si se demuestra diseminación ganglionar.
A	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, la crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales.
A	<b>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</b> Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
√	<b>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</b> Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que valoren la utilidad del docetaxel administrado de forma concomitante o adyuvante a la radioterapia tras tratamiento local.

## 4.2. Radioterapia adyuvante

### Pregunta para responder<sup>(n)</sup>:

- En el paciente sometido a prostatectomía radical en el que se demuestra cáncer de próstata localmente avanzado y/o márgenes quirúrgicos microscópicos positivos, ¿instaurar un tratamiento adyuvante (radioterapia) es más eficaz y seguro que no instaurarlo?

El objetivo de la prostatectomía radical es eliminar completamente el tumor<sup>4,17,145</sup>. Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado tienen mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos (33,5–66%), metástasis ganglionares y/o recidiva a distancia que los clínicamente localizados<sup>4</sup>. El hallazgo de márgenes quirúrgicos positivos en pacientes prostatectomizados se asocia con tasas más altas de progresión bioquímica, local y sistémica<sup>145</sup>.

ECA (1+)

Bolla *et al.*<sup>184,185</sup> incluyen pacientes en estadio clínico *localizado* o localmente avanzado, con márgenes quirúrgicos positivos o estadio patológico pT3 tras prostatectomía radical, comparando los resultados en los pacientes tratados con RT posquirúrgica (adyuvante) con los que reciben RT a la progresión bioquímica o clínica. Los resultados a 5 años fueron significativamente mejores en el grupo que recibió RT posquirúrgica para la SLPB, la supervivencia libre de progresión clínica y la tasa de fallo locorreccional ( $p < 0,001$ ). Los efectos adversos de grado 2 ó 3 fueron significativamente más frecuentes en el grupo de RT posquirúrgica, pero no hubo diferencias significativas para la toxicidad severa, que además apareció en un pequeño porcentaje de pacientes.

RS distintos tipos de estudio (1-)

En la revisión sistemática de Nilsson *et al.*<sup>123</sup> sobre los efectos de la radioterapia para el cáncer de próstata, se encuentra que la radioterapia externa

---

(n) En el apartado 3.4 se contesta a una pregunta sobre el volumen, dosis y fraccionamiento de radioterapia a utilizar en el paciente con cáncer de próstata localizado o *localmente avanzado*.

posquirúrgica (adyuvante) en pacientes pT3 prolonga más la SLPB y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, al compararla con la RT de rescate (a la progresión bioquímica o clínica).

La revisión de Lennernas *et al.*<sup>186</sup> evalúa las posibles ventajas de añadir radioterapia adyuvante (>65 Gy) en pacientes con cáncer de próstata pT3–T4 a los que se ha realizado prostatectomía radical. Encuentran que la RT posquirúrgica mejora el control local de la enfermedad en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o con recidiva local (especialmente en tumores de pequeño tamaño o PSA <1–2 ng/ml). En estos pacientes, la probabilidad de recidiva local tras 5 años si se les aplica RT adyuvante es 0–23%; sin RT adyuvante, la probabilidad es 17–30%. No parece existir evidencia de que se mejore la SG. Por otra parte, se incrementan los efectos adversos al utilizar RT adyuvante.

En un análisis de subgrupos del estudio de MacDonald *et al.*<sup>187</sup> se describe que la SG y la supervivencia libre de metástasis son mejores cuando se realiza RT a la recidiva bioquímica comparado con la RT a la recidiva local palpable, aunque no se encuentran diferencias para la SLPB.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Serie de casos (3)

## Recomendaciones

√	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos tras prostatectomía radical, no se recomienda la radioterapia adyuvante de manera sistemática.
---	---

## 4.3. Linfadenectomía

### Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado en el que está indicada la cirugía, ¿la realización de linfadenectomía aumenta las tasas de curación de la enfermedad? En caso de realizarse, ¿qué es mejor, linfadenectomía extendida o linfadenectomía limitada?

La realización de linfadenectomía pélvica en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado que reciben prostatectomía se ha justificado con los mismos objetivos que en el cáncer de próstata clínicamente localizado<sup>148,188</sup>: eliminación de metástasis ganglionares microscópicas e identificación más precisa de pacientes con ganglios linfáticos positivos.

No se han localizado estudios que respondan directamente a la necesidad de realización de linfadenectomía en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Estudio de cohortes (2-)

El estudio de Bader *et al.*<sup>148</sup> incluye pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía, comparando los resultados obtenidos al realizar o no linfadenectomía. La existencia de ganglios linfáticos positivos se asocia de forma estadísticamente significativa con mayor riesgo de progresión, menor supervivencia cáncer específica y mayor probabilidad de recaída. Encuentra que algunos pacientes con metástasis mínimas se mantienen libres de recaída de la enfermedad 10 años después de la prostatectomía. Resulta más probable encontrar ganglios linfáticos positivos en pacientes con cáncer de próstata en estadios pT3 que en estadios pT1–T2.

Estudio de cohortes (2-)

El estudio retrospectivo de Allaf *et al.*<sup>147</sup> incluyó pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, y compara linfadenectomía extendida vs. limitada, cada técnica realizada por un cirujano. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de SLPB a los 5 años. En los pacientes con ganglios linfáticos positivos, aunque hubo una tendencia a mejores resultados de supervivencia en los pacientes que se sometieron a la disección extendida, tampoco se encontraron diferencias para la SLPB. Además, la linfadenectomía extendida permitió detectar más pacientes con afectación ganglionar y más ganglios linfáticos positivos que la limitada.

RS distintos tipos de estudio (1+)

La revisión sistemática de Sharifi *et al.*<sup>179</sup> pretende analizar los riesgos y beneficios de la deprivación androgénica en el cáncer de próstata localmente avanzado y en el localizado de alto riesgo. Encuentra que en pacientes con cáncer de próstata localmente

avanzado y sometidos a prostatectomía en la que se detecta afectación ganglionar, la deprivación androgénica adyuvante mejora la SG a 10 años.

El estudio de Clark *et al.*<sup>149</sup> comparaba linfadenectomía extendida vs. limitada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a las complicaciones quirúrgicas unilaterales.

ECA (1+)

### Recomendaciones

A	La linfadenectomía estaría indicada en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y sometidos a prostatectomía radical, como estadificación y posterior valoración de tratamiento adyuvante.
√	En el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado al que se indique cirugía radical, la realización de linfadenectomía extendida podría tener interés terapéutico.

## 4.4. Hormonoterapia adyuvante/neoadyuvante

### Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado sometido a tratamiento local (como radioterapia o cirugía) asociado a hormonoterapia, ¿qué forma de tratamiento hormonal es más eficaz y segura, monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo?

La hormonoterapia induce la apoptosis de las células prostáticas<sup>4,168</sup>. El tratamiento hormonal del cáncer de próstata puede instaurarse con distintos fármacos<sup>4</sup>: agonistas de la LHRH, hormona liberadora de gonadotropina (lo que se denomina «castración química»), antiandrógenos, o una combinación de ambos (bloqueo androgénico completo).

No se han identificado estudios con un diseño lo suficientemente sólido como para poder determinar qué tipo de intervención hormonal (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) es más eficaz y seguro.

## Recomendaciones

√	No se puede determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) para el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado al que se plantea añadir hormonoterapia.
√	<b>RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN:</b> Sería necesario poner en marcha ensayos randomizados que permitan determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.