

5. Cáncer de próstata en progresión bioquímica

5.1. Definición de progresión bioquímica

Pregunta para responder:

- En pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía o radioterapia con intención curativa, ¿cuál sería el mejor criterio analítico para el diagnóstico de progresión bioquímica?

El antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es una proteína producida por las células prostáticas epiteliales, sean de carácter benigno o maligno. La medición del nivel de PSA es un aspecto fundamental en el seguimiento tras un tratamiento con intención curativa, que, como persigue eliminar completamente el tumor, disminuye los niveles de PSA a valores muy bajos^{4,17}.

Se sabe que si después de un tratamiento radical el PSA se incrementa, esta situación precede en unos años a la recurrencia clínica del tumor^{171,182,189-192}.

El desafío consiste en saber a partir de qué niveles este aumento del PSA tras tratamiento radical supone un riesgo significativamente alto de morbilidad o mortalidad, lo que se denomina progresión, recaída o recidiva bioquímica. Se ha discutido mucho sobre el límite de PSA que marca este mayor riesgo^{4,182,193,194}.

5.1.1. Tras cirugía radical

En el estudio de Stephenson *et al.*¹⁸² se evalúan diferentes definiciones de progresión bioquímica tras prostatectomía radical. Encuentran que la situación que mejor se correlaciona con la progresión metastásica es la obtención de un valor de PSA $\geq 0,4$ ng/ml y en aumento, lo que además tiene una probabilidad de progresión del PSA en los siguientes 4 años del 91%, y de tratamiento secundario o fracaso clínico en los siguientes 7 años del 62%. También concluyen

Serie de casos retrospectiva
(3)

que si se incrementa el nivel de corte del PSA sérico por encima de 0,4 ng/ml, la probabilidad de que a los 10 años el paciente siga libre de enfermedad es del 74%; [IC 95%: 70–78%], lo que supone un aumento de los falsos negativos de progresión bioquímica.

Algunos grupos optan por adherirse a valores de 0,2 ng/ml o superiores debido a la mayor sensibilidad del método de cuantificación de los niveles séricos de PSA. La elección de un nivel de corte más bajo tiene como consecuencia una mayor tasa de intervenciones secundarias en pacientes con una probabilidad elevada de permanecer libres de enfermedad a los 10 años (falsos positivos).

5.1.2. Tras radioterapia

Diversos tipos de estudios (2-/3/3/4)

Hay varios estudios que analizan la mejor definición de progresión bioquímica tras radioterapia (externa o braquiterapia), como el estudio de cohortes retrospectivo de Horwitz *et al.*¹⁹¹, dos series de casos prospectivas publicadas por Kuban *et al.*^{194,195} y el documento de consenso de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) publicado por Roach *et al.*¹⁹³. Concluyen que para la radioterapia externa, la definición acordada por consenso por la ASTRO 2005 (PSA por encima de 2 ng/ml sobre el valor nadir) tiene los mejores valores de sensibilidad (72–74%) y especificidad (71–83%) para el fracaso clínico y a distancia. En cuanto a la braquiterapia, encuentran que también es la definición que mejor sensibilidad y especificidad ofrece.

Recomendaciones

D	En pacientes prostatectomizados, se considerará recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA superen los 0,4 ng/ml.
D	En aquellos pacientes cuya intervención con intención curativa ha sido la radioterapia o braquiterapia, se considerará recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA se incrementen en 2 ng/ml sobre el PSA nadir.

5.2. Tratamiento de rescate tras cirugía

Pregunta para responder:

- En el paciente con progresión bioquímica tras prostatectomía radical, ¿qué tipo de intervención de rescate es más eficaz y segura?

La prostatectomía radical es un tratamiento frecuentemente utilizado para el cáncer de próstata localizado. Las recurrencias locales de la enfermedad tienen lugar en más de un 33% de los pacientes a los 5 años tras la cirugía. La existencia de progresión bioquímica supone un riesgo de enfermedad metastásica del 34% a los 5 años de la prostatectomía radical. Tras la aparición de metástasis, la mediana de supervivencia es de 5 años¹⁹⁶.

El tratamiento de rescate es el que se ofrece a pacientes en los que aparece progresión bioquímica con la intención de reducir los resultados adversos producidos por el cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada). El manejo adecuado depende del tratamiento con intención curativa y de la situación del paciente¹⁹⁷.

No se han localizado estudios que comparen directamente la radioterapia de rescate con el tratamiento hormonal inmediato.

Dos estudios analizan la SG tras la aplicación de RT de rescate en pacientes prostatectomizados con progresión bioquímica. Se encuentra que la supervivencia a los 5 años está entre el 87% y el 95%^{187,196}. Cuando la radioterapia se ofrece en el momento en el que la enfermedad es palpable, esta supervivencia es del 76% ($p = 0,02$)¹⁸⁷.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión en estos pacientes, diferentes publicaciones^{123,197-199} apuntan a que mejora de manera estadísticamente significativa si se aplica RT de rescate a la recidiva bioquímica, definida con niveles de PSA comprendidos entre 0,6–2,5 ng/ml.

Analizando las series de casos de Stephenson *et al.*¹⁸² y de Pazona *et al.*¹⁹⁷ se encuentran diversos factores que aumentan la probabilidad de estos pacientes de no responder a la radioterapia de rescate, como un tiempo de duplicación del PSA pre-

Serie de casos
(3)

RS de distintos
tipos
de estudios (3)

Serie de casos
(3)

tratamiento inferior a 10 meses, la existencia de afectación linfática o seminal, o un Gleason >7. De manera general, en pacientes con recaída bioquímica, tener un tiempo de duplicación del PSA menor de 3 meses fue un factor pronóstico adverso para la supervivencia cáncer-específica y global en los estudios de Freedland *et al.*²⁰⁰ y D'Amico *et al.*²⁰¹.

Estudio de cohortes retrospectivo (2-)

El estudio publicado por Moul *et al.*²⁰² analiza la terapia hormonal temprana de rescate tras prostatectomía radical (iniciándola cuando se alcanzan valores de PSA A5 ng/ml), comparándola con hormonoterapia de rescate tardía (cuando existen signos y síntomas clínicos de progresión de la enfermedad). Observan que la HT temprana sólo mejora de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de metástasis en un subgrupo de pacientes de alto riesgo: los que tienen un Gleason patológico >7, o duplicación del PSA inferior a 1 año.

Recomendaciones

D	A los pacientes con recurrencia bioquímica de la enfermedad tras prostatectomía radical, sin metástasis a distancia ni otros factores de riesgo, se les debe ofrecer radioterapia de rescate temprana, antes de que el PSA supere 2,5 ng/ml.
D	La terapia hormonal de rescate puede indicarse a aquellos varones con recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical y que además presenten progresión local sintomática o existencia de metástasis a distancia o duplicación de los niveles de PSA en menos de 10 meses.

5.3. Tratamiento de rescate tras radioterapia

Pregunta para responder:

- En el paciente con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia con intención curativa, ¿qué tipo de intervención de rescate es más eficaz y segura?

El uso de la radioterapia como tratamiento definitivo de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata se ha incrementado de manera significativa en los últimos 30 años. Se estima que un 76% de pacientes con buen pronóstico (cT1–cT2a y Gleason <6) y un 51% con pronóstico desfavorable (cT2b–cT3 o Gleason >7) permanecen libres de recaída bioquímica a los 5 años del tratamiento curativo. A través de estudios por biopsia se ha puesto de manifiesto la persistencia de células neoplásicas en un 20–50% de los pacientes tras el tratamiento mediante radioterapia, lo que sugiere que, cuando no se consigue un control local adecuado de la enfermedad, existirá un empeoramiento de los resultados con un aumento de las metástasis a distancia tardías²⁰³.

No existen estudios aleatorizados que presenten resultados de comparaciones directas entre las distintas alternativas de rescate en los pacientes con progresión bioquímica tras tratamiento con intención curativa. Además, la comparación retrospectiva de los datos existentes presenta dificultades metodológicas debidas a las distintas definiciones de recidiva bioquímica utilizadas en los diferentes estudios²⁰⁴.

5.3.1. Hormonoterapia vs. esperar y ver

Faria *et al.*²⁰⁵ presentaron los resultados de 178 varones con recurrencia bioquímica asintomática tras radioterapia externa. Algunos recibieron tratamiento de rescate con terapia hormonal y en otros se optó por esperar y ver (*watchful waiting*). Con una mediana de seguimiento de 7 años, la SG fue del 95% en el grupo de hormonoterapia y del 89% en el grupo de esperar y ver.

Estudio
de cohortes
(2-)

En un estudio publicado por Pinover *et al.*²⁰⁶, en varones con tratamiento de rescate (hormonoterapia vs. esperar y ver), la tasa de supervivencia libre de metástasis a los 5 años fue de 88% vs. 92% en los que tenían un tiempo de duplicación del PSA B12 meses. En aquellos que presentaban un tiempo de duplicación del PSA <12 meses, se obtuvieron unos resultados de 78% vs. 57%.

Estudio
de cohortes
(2-)

5.3.2. Prostatectomía

Diferentes series^{203,207,208} presentan resultados del tratamiento de rescate con prostatectomía. La supervivencia cáncer-específica a 10 años fue del 73%, y a los 15 años del 60%. Cuando se practicó

Series
de casos (3)

cistoprostatectomía en lugar de prostatectomía retropúbica, la supervivencia cáncer-específica a los 10 años fue mucho menor.

Opinión de expertos (4)

En la guía de práctica clínica de la *European Association of Urology*⁴ se recomienda que la prostatectomía de rescate se considere en pacientes con pocas comorbilidades, con una esperanza de vida de al menos 10 años, cT1–T2, Gleason <7 y PSA prequirúrgico <10 ng/ml.

5.3.3. Braquiterapia

Serie de casos (3)

En un estudio (n = 49), la SG a los 5 años tras braquiterapia de rescate fue del 56%; [IC 95%: 36–71%], y la supervivencia cáncer-específica del 79%; [IC 95%: 58–91]. Mediana de seguimiento: 2 años (rango: 3 meses a 6,5 años)²⁰⁹.

5.3.4. Crioterapia

Serie de casos (3)

En otra serie (n = 116), la mortalidad cáncer-específica a 5 años fue de un 8,3% para la crioterapia de rescate y 5,4% para la prostatectomía radical, sin diferencias estadísticamente significativas. Apareció progresión bioquímica en el 66,7% de los tratados con crioterapia y en el 28,6% de los tratados con cirugía²¹⁰.

Serie de casos (3)

En otro grupo de pacientes tratados con crioterapia de rescate, con una media de seguimiento de 13,5 meses, hubo progresión bioquímica en el 58% de los pacientes. En 31% de los casos se obtuvieron niveles indetectables de PSA²¹¹.

Serie de casos (3)

Los efectos adversos encontrados a los 12–13,5 meses tras crioterapia de rescate fueron frecuentes: incontinencia urinaria (28–73%), síntomas obstructivos (67%), impotencia (72–90%) y dolor perineal severo (8%)^{211,212}.

5.3.5. HIFU

Sobre el uso de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) como tratamiento de rescate hay series de casos muy pequeñas con un periodo de seguimiento corto de las que no se pueden extraer conclusiones sobre eficacia²¹³.

Recomendaciones

D	Se puede ofrecer prostatectomía radical de rescate tras tratamiento radioterápico a aquellos pacientes con recurrencia local que presenten pocas comorbilidades asociadas, una esperanza de vida de al menos 10 años, con cT1–T2, Gleason <7 y un PSA prequirúrgico <10 ng/ml.
D	La terapia hormonal debe considerarse una opción terapéutica de rescate en aquellos pacientes tratados mediante radioterapia y con recurrencia local de la enfermedad a quienes no se les puede ofrecer prostatectomía radical de rescate.
D	La adopción de otras alternativas terapéuticas de rescate (crioterapia o ultrasonidos focalizados de alta intensidad) debe considerarse dentro del campo de la experimentación.
D	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos clínicos que evalúen las terapias de rescate locales en cuanto a supervivencia y calidad de vida, en varones con recaída bioquímica tras radioterapia o braquiterapia.

5.4. Momento de inicio de la hormonoterapia

Pregunta para responder:

- En aquellos pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentran en progresión bioquímica y en los que está indicado el tratamiento hormonal (tratamiento activo), ¿cuándo debe iniciarse éste?

Los objetivos del tratamiento del cáncer de próstata diseminado incluyen prolongar la supervivencia, prevenir síntomas de la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad debida al propio tratamiento^{16,214}.

La terapia hormonal de supresión androgénica es una de las posibles alternativas de tratamiento. Se puede iniciar de forma temprana o precoz (cuando el paciente es diagnosticado de progresión bioquímica y está asintomático), o de manera diferida (al aparecer signos y síntomas clínicos de progresión de la enfermedad)^{14,214}.

Revisión sistemática de ECA (1+)

Nair *et al.*²¹⁴ no encontraron diferencias para la supervivencia cáncer-específica al comparar el tratamiento inmediato y el diferido.

Estudio de cohortes retrospectivo (2-)

Moul *et al.*²⁰² analizan la terapia hormonal *temprana* de rescate en pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical (iniciada cuando se alcanzaban valores de PSA ≥ 5 ng/ml), comparándola con la hormonoterapia de rescate *tardía* (cuando había signos y síntomas de progresión). Observaron que para la supervivencia libre de metástasis a 5 y 10 años no existían diferencias estadísticamente significativas. Sólo mejoraba de manera estadísticamente significativa en un subgrupo de pacientes de alto riesgo: los que tenían un Gleason >7 o duplicación del PSA <1 año.

Recomendaciones

D	En pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical en los que se decide tratamiento hormonal, si tienen Gleason >7 , PSA ≥ 5 ng/ml y un tiempo de duplicación del PSA inferior a 1 año, se recomienda que el tratamiento hormonal se aplique de forma temprana.
M	En los pacientes con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia radical en los que se indique tratamiento hormonal, la decisión sobre el momento de aplicarlo debe ser individualizada.

5.5. Hormonoterapia intermitente vs. continua

Pregunta para responder:

- En aquellos pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentran en progresión bioquímica y en los que está indicado el tratamiento hormonal, ¿qué es más eficaz y seguro, aplicarlo de forma continua o aplicarlo de forma intermitente?

La utilización de hormonoterapia de supresión androgénica intermitente se ha justificado por diversas razones⁴:

- Mejora de la calidad de vida en los periodos sin hormonoterapia.
- Disminución de costes.
- Es posible que retrase la aparición de andrógeno-independencia en el tumor prostático: después de un tiempo variable de tratamiento hormonal (media 24 meses), los tumores prostáticos normalmente recidivan. Existe la teoría de que, si la deprivación androgénica cesara antes de la aparición de células andrógeno-independientes, cualquier crecimiento tumoral posterior se debería a estirpes celulares andrógeno-dependientes, susceptibles de responder a un nuevo ciclo de tratamiento hormonal.

Conti *et al.*²¹⁵ comparan la HT intermitente vs. HT continua. Los estudios incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento radical, excepto el estudio de de Leval *et al.*²¹⁶, formado por varones en progresión bioquímica tras PR. La mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue significativamente menor para la HT intermitente. La mortalidad cáncer-específica fue del 5,7% de los tratados con HT intermitente y en el 12,1% de los tratados con HT continua, tras una mediana de seguimiento de 2,4 años. Al analizar el riesgo de progresión bioquímica (definida como PSA B10 ng/ml) no se encontraron diferencias significativas al comparar HT intermitente vs. HT continua. En pacientes con Gleason >6, existió una tendencia a menor riesgo de progresión bioquímica en el grupo de HT intermitente. La mayoría de los pacientes que recibieron HT experimentaron efectos adversos leves-moderados propios de la supresión androgénica (sofocos, pérdida de libido y disfunción eréctil), que casi siempre desaparecían durante el período sin tratamiento hormonal en el grupo de HT intermitente. Además, la aparición de toxicidad gastrointestinal severa hizo interrumpir el tratamiento en el 4,4% de los pacientes tratados con HT continua y en el 2,9% de los que recibieron HT intermitente²¹⁶.

ECA (1-)

En cuanto a la función sexual, en un ensayo publicado por Calais *et al.*²¹⁷, el 50% de los pacientes incluidos habían sido sexualmente activos en el mes

ECA (1+)

previo. A los 15 meses de tratamiento, mantenían la actividad sexual el 40% del grupo HT intermitente y el 25% del grupo HT continua. En este estudio se obtuvieron resultados iguales en ambos grupos al utilizar escalas de calidad de vida.

Recomendaciones

A	En los pacientes en progresión bioquímica tras tratamiento radical en los que se decide hormonoterapia no se puede determinar si es mejor aplicarla de forma continua o intermitente.
---	---