



ACTA DE LA SESIÓN ORDINARIA DEL 20 DE ABRIL DE 2016

Simposio

Abordaje y manejo actual del Cáncer de Próstata.

Coordinador: Dr. Francisco T. Rodríguez Covarrubias.

Al iniciar su intervención el Dr. Rodríguez dijo que agradecían la oportunidad de hablar de un tema siempre vigente y relevante, y que continúa siendo un problema de salud pública. Asimismo comentó que el cáncer de próstata (CaP) sería abordado durante la sesión, desde distintos puntos de vista; comentando desde el diagnóstico, hasta la situación en la que se encuentra lo relativo al CaP localizado y la problemática que representa el tratamiento e CaP diseminado.

Antígeno prostático específico y otros marcadores ¿La detección oportuna puede ser más eficiente? Dr. Francisco T. Rodríguez-Covarrubias

En cuanto al diagnóstico se refirió al uso del antígeno prostático (Ag-CaP) como método de diagnóstico y seguimiento, y dijo que en los últimos años se ha generado mucha controversia con relación de su uso para hacer estudios poblacionales de detección de CaP.

Para poner en contexto el problema, presentó algunas características epidemiológicas del CaP. Mencionó que el escrutinio masivo se justifica porque es un padecimiento muy frecuente. Es el segundo tumor más común en población masculina, después del de piel. Dijo que a nivel mundial se considera como la segunda causa de muerte en hombres por padecimientos oncológicos, aunque este dato es controvertido, ya que en Escandinavia no causa la muerte más que en el 12% de los casos (probablemente por la detección oportuna y buen manejo de los casos). Así pues, se puede concluir que si es un padecimiento muy frecuente, pero que por lo general es poco letal. Según esta conclusión, no se justificaría el escrutinio poblacional mediante el Ag-CaP, por la problemática expuesta más adelante, y se debería e contra con algún medio de tamizaje que sea económico y eficiente.

El Dr. Rodríguez refirió que el CaP es una enfermedad heterogénea, que va desde el indolente, con baja mortalidad, hasta de alto grado que es muy letal. Por tanto es importante contar con métodos de diagnóstico y un abordaje terapéutico oportuno.

El Ag-CaP tiene muchos problemas, que empezaron a aflorar desde el 2009, cuando se publicaron dos estudios en los que se comparó la mortalidad en (uno llevado a cabo en EUA y otro en Europa) un grupo sin escrutinio y otro con escrutinio mediante Ag-CaP.



En ambos estudios se encontró poca reducción de muerte por cáncer de próstata en el grupo en el que se realizó el escrutinio. Así pues, en el estudio americano no se vio ninguna reducción, salvo en el grupo de menos de 70 años y en el estudio europeo la reducción fue menor al 20%. En estos estudios, hubo contaminación, es decir, que los sujetos del grupo control de manera individual, se realizaron el escrutinio.

En EUA existía un programa general de escrutinio, que fue suspendido a la luz de los resultados obtenidos en el 2009. Al analizar el cambio en cuanto los casos detectados antes de suspender el escrutinio y cuando este programa fue cancelado, se encontró que se redujo en 33,000. Esto permite suponer que éste es el número de casos que el programa de escrutinio permitía detectar. Así pues, al quitar el tamizaje de la población se perdió la detección de este número de casos que en su mayoría son de bajo riesgo, pero también se dejaron de diagnosticar los pocos casos de alto riesgo que pueden impactar poco a nivel poblacional, pero que tendrán muy mal pronóstico cuando los pacientes tengan síntomas y sean detectados.

Por otra parte, el Dr. Rodríguez dijo que cuando existió el programa de escrutinio de CaP en EUA, se redujo el número de casos de enfermedad metastásica, a diferencia de lo que pasa en cáncer de mama, en el que no se ve una disminución de los casos de enfermedad metastásica en el mismo periodo. También comentó que es importante distinguir entre la política que se toma en lo que respecta a un programa de escrutinio masivo, en el que es importante determinar la relación costo-beneficio, con la recomendación del análisis individual por tacto rectal y medición del antígeno específico. Enfatizó que en México que no tiene programa de escrutinio masivo, se debe recomendar de manera individual que se determine de forma periódica el Ag-CaP y se realice un tacto rectal.

Una vez que encuentren signos de que puede haber un CaP, se requiere realizar una biopsia, pero este procedimiento no está libre de complicaciones; hay riesgo de contraer una infección que puede desencadenar en sepsis y provocar la muerte.

El Dr. Rodríguez dijo que usando únicamente el Ag-CaP como método de escrutinio, quizá la posibilidad de detección del CaP no sea mejor que un volado. Sin embargo se han desarrollado otras pruebas como la 4 Score en las que se combina la detección del Ag-CaP con la del precursor del propio antígeno, y dos isoenzimas más, que aumenta la probabilidad de detección a un 71%. Usando esta prueba se reduce el número de biopsias innecesarias y se puede calcular que sólo podrían perderse un 10% del CaP de alto riesgo. También comentó de un examen nuevo, cuyo reporte todavía está en prensa, que usa un marcador genético urinario que alcanza el 73% de detección, pero que sin biopsia, sólo el 33%.



Para concluir el Dr. Rodríguez dijo que es importante llevar a cabo un escrutinio más inteligente, o que es necesario que se tome la decisión compartida con el paciente. Él recomienda que se mida el Ag-CaP cada 2 años y reducir las biopsias en la medida de lo posible. Este procedimiento se debe hacer para lograr detectar los tumores que sí repercuten en la morbilidad y mortalidad, y que no se deben llevar a la cirugía a los casos de tumores poco letales.

Vigilancia activa ¿Quiénes son los candidatos ideales? Dr. Mariano Sotomayor de Zavaleta

Para iniciar el Dr. Sotomayor agradeció la invitación para participar en el simposio. Recalcó que el CaP es una enfermedad heterogénea con distintas mortalidades. Así pues, se puede afirmar que es muy común (cerca del 80%) de los pacientes mueren con cáncer, mas no de cáncer. Adicionalmente comentó que en algunos países el CaP se detecta en etapas cada vez más tempranas, y hay menos casos de enfermedad metastásica. Así pues, dijo que se calcula que el escrutinio tiene un índice de detección del 56%, y que el adelanto del diagnóstico por este programa es de 13 años; de cada 8 casos de CaP que se detectan sólo 1 se muere de eso.

Es por estas características que es muy importante evitar sobre-tratar el CaP y sólo tratarlo cuando realmente sea necesario. Es decir a los casos detectados darles un seguimiento mediante vigilancia activa.

Definió el tipo de CaP con menor peligrosidad como el cáncer indolente, que se caracteriza por tener células bien diferenciadas (medida en la escala de Gleason). Relató un estudio en el que se buscó qué variables tenía los CaP indolentes que habían sido detectados en el escrutinio, y se encontró que tenían bajo el Ag-CaP y habían tenido menos de 3 biopsias positivas. Con base en estos resultados se puede concluir que si detectan casos con estas características no vale la pena tratarlo, sólo hay que mantener la vigilancia activa.

Relató que hay diferentes criterios de vigilancia activa, que se basan en el grado de diferenciación de las células del tumor, así como en los niveles de Ag-CaP. Todos los pacientes deben de practicarse biopsias periódicas, tacto rectal y algunos además ultrasonido.

Reflexionó sobre qué tan útil es el antígeno prostático como predictor de la evolución del CaP y dijo que no es efectivo, ya que se determinó que los niveles detectados en los pacientes en los que el CaP progresa, son iguales a los que no presentan una progresión y que puede incluso llegar a disminuir ligeramente en los que progresan.

Adicionalmente el Dr. Sotomayor dijo que existen diferentes criterios para definir cuándo se considera que se debe intervenir a un paciente que está en vigilancia activa.



Estos criterios van desde los muy laxos, como los que establece el grupo de Toronto, hasta criterios muy rígidos, como el caso de los criterios de Hopkins. Así pues, cuando se operan los pacientes y se definen cuántos tienen la enfermedad, se encuentra que aquellos que fueron vigilados con los criterios laxos, tienen mayor probabilidad de que tengan la enfermedad.

Otro factor que hace que se proceda a la cirugía es que los pacientes tienen miedo de que no los traten y sólo los vigilen, pues creen que su evolución será peor, si no les quitan el tumor. Es importante considerar que los pacientes que se operan después les va peor y que no hay diferencia entre la prostatectomía inmediata y la tardía.

Relató que hay experiencias largas en formas prospectivas que han evaluado la evolución de los pacientes que están bajo vigilancia activa. Presentó un trabajo realizado en Canadá en el que se evaluaron 993 pacientes, en los que se estudiaron los desenlaces; al final de estudio se tuvieron 819 supervivientes (la mayor parte de los que murieron fueron por padecimientos no relacionados al CaP) a los que se les dio un seguimiento de 6.4 años en promedio: En este estudio la supervivencia cáncer específica es de 98.1% a 10 años y de 94.3% a 15 años. Así pues se encontró que 9.2 pacientes mueren por otra causa y 1 por cáncer. Relató que en 6% de los casos el paciente decide ser operado del CaP, por ansiedad, aunque no haya elementos para recomendar la cirugía, mientras que en otros casos se procede a la cirugía por crecimiento del tumor.

En conclusión, dada la heterogeneidad de los tumores de CaP, la vigilancia activa debe ser una opción que elijan los pacientes. Hay que recalcar que cuando se lleva a cabo la vigilancia activa su calidad de vida es buena, comparada con la opción de tratamiento activo.

Cirugía o radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata localizado. ¿Cuáles son las ventajas de cada modalidad? Dr. Bernardo Gabilondo Pliego

Al iniciar el Dr. Gabilondo Pliego comentó que en su participación iba a hablar de un tema muy controvertido y que ha ido cambiando en los últimos años.

Dijo que uno de los aspectos que ha cambiado es la frecuencia con la que se opera por robot, por ejemplo en EUA en donde el 80% de los casos se someten a este tipo de cirugía, y el resto de los casos se tratan por radioterapia. Resaltó además que recientemente se dice que la cirugía robótica es una maravilla, pero no es así pues no está exenta de complicaciones.

Es difícil estimar la frecuencia de ciertas complicaciones, ya que los estudios se enfocan a definir el efecto en el padecimiento en sí y en muy pocos casos se describe la



frecuencia de incontinencia y disfunción sexual. No hay estudios aleatorizados de los tratamientos, de lo que se habla es del control oncológico, no de la funcionalidad. Comentó sobre cuáles son los criterios para aplicar determinado tratamiento, habló de la guía de la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN), que difiere de las guías americana y europea. Esta guía establece que si el paciente tiene una expectativa de vida mayor de 10 años se le ofrece un tratamiento radical para extirpar el cáncer, ya sea mediante cirugía o radioterapia. Estas intervenciones dan resultados variables, y también habría que considerar la vigilancia activa o expectante. Enfatizó que dependiendo de los distintos grados de diferenciación de las células del tumor (escala de Gleason) va a depender el tratamiento, siendo más radical, mientras menos diferenciadas sean.

El Dr. Gabilondo Pliego planteó que en pacientes mayores de 65 años se propone usar radioterapia externa, específicamente la de intensidad modulada que tiene menos efectos secundarios. En estos casos se presentan tanto complicaciones agudas como crónicas, y la respuesta no es inmediata como en el caso de la cirugía. Se pueden presentar complicaciones en el aparato génito urinario o de tipo gastrointestinal. Por ello se realiza un seguimiento por 2.5 años, en cuanto a la función sexual, la incontinencia, y complicaciones gastrointestinales. Por otra parte, los resultados funcionales son superiores cuando se practica cirugía. En este sentido la de mayor efectos secundarios es la radioterapia interna (braquiterapia), seguida de la radioterapia externa, y por último la cirugía.

En la literatura del tema, lo que se concluye es que se incrementa la mortalidad de los pacientes que se tratan por radioterapia contra los de cirugía hablando del CaP, pero no se habla de la funcionalidad después de cada terapia. La cirugía ofrece beneficios mejores con respecto a la función, pero no hay tratamiento de morbilidad.

Si se comparan los tipos de cirugía, se encuentra que no existen diferencias entre cirugía abierta, y laparoscópica en lo que respecta a las consecuencias funcionales, las diferencias son en cuanto al tiempo de hospitalización y la pérdida de sangre, que es menor en el caso de la laparoscopia.

El Dr. Gabilondo Pliego comentó que de los pacientes sometidos a cirugía para extirpar el CaP, de un 79% a 94% logran una continencia total hasta 2 años después de la cirugía. Sin embargo, no se define igual a la incontinencia y en algunos casos se llega a considerar que un paciente presenta incontinencia por usar protección. Asimismo cuando se practica cirugía, la disfunción sexual llega a ser del 59%

En el tema del CaP se han publicado 37 estudios comparativos, 17 estudios prospectivos y 1 estudio prospectivo aleatorizado. En todos ellos se reportan resultados funcionales y oncológicos similares. Si lo vemos a través de los años, se puede constatar que



recientemente la radioterapia se ha emparejado con la cirugía. Sin embargo a 10 años de seguimiento la intervención con mejores resultados es la prostatectomía radical. En EUA el 80% de las prostatectomías se realizan con robot, en ese país hay 2000 robots, mientras que en México sólo hay 5.

Para concluir el Dr. Gabilondo Pliego dijo que lo más importante es la calidad de vida de los pacientes y hay que ver los casos específicos para determinar la mejor opción terapéutica, pues ninguna está exenta de riesgos.

Tratamiento de la enfermedad hormono-sensible. Dr. Fernando Gabilondo Navarro El Dr. Gabilondo Navarro comenzó su intervención aseverando que presentaría una situación que refleja lo que es la historia de la medicina y se ha presentado en el tratamiento de muchos padecimiento.

Se trata de cómo el dietilestilbestrol, (Di-EEb) quedó sin uso para el tratamiento del CaP y aparecieron análogos que cuestan 8 veces más. Esta decisión se basó en un estudio que se realizó en veteranos en EUA, en el que se dieron cuenta que se usaba una dosis muy alta como medicamento contra el CaP, lo que causaba problemas cardiovasculares, por lo que en la fase 2 disminuyeron la dosis. Uno de los resultados de este estudio, es que el 89% de los casos detectados ya estaban en una etapa avanzada. Este resultado por sí mismo muestra que antes de que se usara el Ag-CaP los casos de CaP se detectaban en etapas avanzadas, por lo que no hay duda de que sirve la detección de este antígeno para lograra un diagnóstico temprano.

El Dr. Gabilondo Navarro comentó que aunque la principal conclusión del artículo es que había que ajustar la dosis del Di-EEb, el efecto fue que se dejó de usar este medicamento en el tratamiento del CaP.

En México, es aún posible conseguir el Di-EEb, y como no se podía pagar los análogos, el Dr. Gabilondo Navarro siguió usando este medicamento en el tratamiento del CaP en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Con el fin de evaluar los resultados obtenidos en el tratamiento del CaP se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de los pacientes tratados en el INCMNSZ durante el 2014 y 2015 con este medicamento, detectando los posibles efectos adversos presentados. En el estudio se incluyeron 71 pacientes, que se clasificaron en grupos con respecto al grado de avance del CaP. Los grupos se definieron, en el que se incluía aquellos pacientes que tenían un tumor localizado, y se les prescribió Di-EEb en forma primaria; el de los pacientes con recurrencia del tumor y que también recibieron el Di-EEb de forma primaria, y el que incluía a los pacientes con un cáncer resistentes a la castración. El análisis arrojó en primera instancia que el Di-EEb rescata a los pacientes con tumores que son resistentes a hormonas.



En lo que respecta a los resultados de los grupos, se pudo constatar que en las primeras 2 fases hubo una reducción del 50% en los tumores cuando se administró el Di-EEb, y también hubo una reducción de la metástasis. En cuanto a la sobrevida global de los pacientes que no respondieron al Di-EEb fue de 18 meses mientras que fue hasta de 180 meses en los que sí respondieron. En cuanto a los efectos adversos, se detectó que hubo una sola muerte que pudiera estar relacionada a la administración del Di-EEb, y se presentó ginecomastia en el 18% de los pacientes.

No se sabe muy bien cuál es el mecanismo molecular del efecto terapéutico del Di-EEb, pero se sabe que produce apoptosis y que causa una inhibición de las células suprarrenales.

Como conclusión el Dr. Gabilondo Serrano dijo que el Di-EEb sigue siendo muy útil en el tratamiento del CaP, el tratamiento se puede administrar un precio muy razonable y, por tanto, vale la pena utilizarlo.

Tratamiento de la enfermedad resistente a la castración. Dr. Guillermo Feria Bernal
Para iniciar su intervención el Dr. Feria dijo que el panorama del CaP, es una situación triste cuando se detecta en una etapa muy avanzada, y que es discutible en cuanto al abordaje terapéutico.

Posteriormente el Dr. Feria presentó cómo se define el CaP avanzado que se denomina como hormono-resistente, es importante determinar que sí hubo castración funcional, y que la testosterona sérica es menor de 20. En estas condiciones el incremento del antígeno no responde a la terapia.

Esta falta de respuesta no necesariamente representa que los receptores androgénicos no responden y es posible que haya una fuente alterna de andrógenos, como puede ser la transformación del colesterol, lo que ocasiona una hipersensibilidad. Existen modificaciones cromosómicas involucradas en el desarrollo del cáncer de próstata resistente a la castración (CaP-RC), que pueden ser de muy distinta índole. En general se puede decir que el CaP-RC es hipersensible a los andrógenos.

En los casos en los que se presenta una respuesta paradójica al tratamiento, se suspende el anti andrógeno, o se cambia. Se pueden usar agentes estrogénicos o agentes adrenolíticos. Sin embargo estas alternativas terapéuticas no mejoran la sobrevida.

Ante esta situación se puede dar quimioterapia, o compuestos que inhiben directamente a los receptores.

El Dr. Feria hizo la revisión de varios medicamentos que se pueden usar, algunos de los cuales son muy nuevos. Entre estos están los análogos del Di-EEb, y este compuesto



sólo se usa como segunda línea en pacientes sin enfermedad cardiovascular. Entre los compuestos que mencionó el Dr. Feria están:

Enzalutamida nueva, que bloquea la translocación al núcleo del receptor de andrógenos.

Abiraterona que actúa en el citocromo P450

La inmunoterapia, es equivalente a los anteriores, pero es inaccesible por caro.

Receptores androgénicos, AR-V7, R-A reconocido, se salta a la quimioterapia.

Usando estos medicamentos la sobrevida total se modifica, libre de progresión entre 5.3 y 2 meses.

Discusión y conclusiones.

Entre los comentarios y preguntas que se realizaron al terminar las presentaciones están las siguientes:

- Se preguntó sobre la relación del CaP y la actividad sexual y, se comentó que se ha reportado que las personas que eyaculan más tienen menos probabilidad de padecer CaP. En cuanto a la abstinencia en los pacientes que tienen CaP no tienen ningún papel en el desarrollo de la enfermedad.
- Frente a la pregunta de si había diferencias en los resultados de distintos tipos de cirugía, el Dr. Gabilondo Pliego comentó que el sangrado en cirugía robótica y laparoscópica se disminuye, aunque no se ha podido demostrar que los resultados funcionales sean superiores con respecto a la cirugía abierta. Tiempos quirúrgicos, es difícil, tiempo de colocación del robot (docking) la cirugía puede hacerse en 1 hora con robot en cirujanos con 8000 operaciones. 2 horas vs 3 horas, pero el tiempo no influye.
- Hubo varios comentarios al respecto de la relación del CaP con las hormonas así como la pregunta de qué pasa con la hipótesis de la saturación de los receptores de los andrógenos.
- En este sentido, el Dr. Gabilondo Navarro resaltó que es frecuente que los pacientes pregunten que si les administran testosterona les va a dar cáncer, pero ninguna hormona produce cáncer y que si bien no se sabe cómo se origina el CaP, si fuera la testosterona la causante, todos los pacientes con esta enfermedad deberían de ser castrados. En realidad es una cosa paradójica que se den estrógenos para combatir el CaP, pero parece que el origen de esta neoplasia está relacionada con el aumento de los estrógenos. Así pues los hombres obesos tienen más probabilidad de tener CaP, y se ha observado que si por algún motivo se castra a un hombre antes de los 20 años es muy probable que le de CaP, pero no se entiende bien cuál es el mecanismo.



- Hubo un cuestionamiento sobre las estrategias terapéuticas para tratar el CaP avanzado. En una de las preguntas se cuestionó sobre el uso de un medicamento en particular (ketoconazol, un agente antimicótico). El Dr. Feria dijo que es factible usar diferentes tratamientos, pero que el ketoconazol es muy mal tolerado y otros son muy costosos. Además dijo que el 30% de los enfermos con enfermedad metastásica, son pacientes que han usado análogos de Di-EEb.

Por otra parte se cuestionó por qué el no se usaba de manera generalizada el Di-EEb como primera opción terapéutica en CaP avanzado, ya que por la presentación del Dr. Gabilondo Navarro se podría pensar que es muy buena opción y de bajo costo.

En este sentido el Dr. Gabilondo Navarro enfatizó que el análisis presentado contó con 71 pacientes, que ya es un buen número, y que se encontró que este medicamento permite rescatar a los casos resistentes a la castración, además de que se encontró que las tromboembolias e infartos no son tan frecuentes. En suma los resultados son iguales o incluso superiores a los obtenidos con los análogos de Di-EEb. Adicionalmente dijo que en el INCMNSZ existe la posibilidad de que los médicos elijan el tratamiento que aplican, basados en las evidencias científicas.

Por su parte el Dr. Feria dijo que el uso del Di-EEb es discutible, ya que este medicamento no se considera en las guías internacionales, y los estudios reportados no permiten que se use de forma segura. Además de que independientemente de las evidencias internacionales, a su juicio no es suficiente lo que presentó el Dr. Gabilondo, pues no sólo hay que considerar los resultados que muestra el análisis de los 71 pacientes tratados, sino que hay que tomar en cuenta el estudio reportado que se tomó como base para dejar de usarlo en EUA.

El Dr. Carlos Varela, retomó el punto del uso del Di-EEb para el tratamiento del CaP, sobre todo considerando que su costo es mucho menor y que el tratamiento con los análogos puede no ser factible por su alto precio. Dijo que no se debería descartar su uso a menos de que fuera rebatible la evidencia presentada por el Dr. Gabilondo Navarro. Por lo que propuso que sería muy bueno hacer dos grupos con los pacientes que son tratados en el INCMNSZ con el Di-EEb, y aquellos que se tratan con los análogos, para hacer la comparación.

Se le contestó que esa es precisamente la idea de lo que hace el Dr. Gabilondo Navarro, realizar la prospectiva del uso del Di-EEb.

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANMM**