

Estrategias de prevención y sospecha del cáncer de próstata en Atención Primaria

Quimioprevención y cribado poblacional


Dra. M.A. Somoza Calvo

C.L. Moralarzal

Epidemiología Cáncer de próstata

- Tras tumores de piel no melanomas, es el cáncer en varones más frecuente y el segundo con más mortalidad por detrás del cáncer de pulmón

	HOMBRE	MUJER	AMBOS SEXOS
1º	próstata	mama	colorrectal
2º	pulmón	colorrectal	próstata
3º	colorrectal	cuerpo útero	pulmón
4º	vejiga	pulmón	mama
5º	estómago	ovario	vejiga

Estimated Deaths			Males
Lung & bronchus	83,550	26%	
Prostate	29,430	9%	
Colon & rectum	27,390	8%	
Pancreas	23,020	7%	
Liver & intrahepatic bile duct	20,540	6%	
Leukemia	14,270	4%	
Esophagus	12,850	4%	
Urinary bladder	12,520	4%	
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%	
Kidney & renal pelvis	10,010	3%	
All Sites	323,630	100%	

Causas Aumento Incidencia Cáncer Próstata

- Envejecimiento poblacional
- Introducción en la práctica clínica de test diagnósticos
- Mejoras en técnica biopsia

CLÍNICA CONOCIDA E INESPECÍFICA

ASINTOMÁTICO

- SÍNTOMAS OBSTRUCTIVOS.
- SÍNTOMAS IRRITATIVOS
- DISFUNCIÓN ERÉCTIL
- RETENCIÓN URINARIA 23%
- HEMATURIA 5%

70%

- DOLOR ÓSEO LUMBO-SACRO 14%
- INSUFICIENCIA RENAL 4%
- SÍNDROME CONSTITUCIONAL 3%
- ANEMIA 1%
-

EVOLUCIÓN INDOLENTE-RÁPIDAMENTE PROGRESIVA, NO PREDECIBLE

20 AÑOS

10 AÑOS

3-5 AÑOS

10-15 AÑOS

PROLIFERACIONES ACINARES ATÍPICAS Y
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (PIN)

PIN BAJO GRADO

PIN ALTO GRADO

CARCINOMA CLÍNICAMENTE
DETECTABLE

MXT

Incidir en detección temprana e identificación de pacientes de riesgo.

FACTORES DE RIESGO CONSTITUCIONALES NO MODIFICABLES

➤ EDAD

➤ Raza/Nacionalidad

Afroamericanos(1/9 frente 1/11)¹

Asiáticos menor incidencia

➤ Genéticos, familiares y hereditarios

1- Carter BS, Carter HB, Isaacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. Prostate 1990; 16: 187-197

2-Vasarainen H,Malmi H,MäättäenL,et al.Effects of prostate screening on health-related quality of life:results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSCP).Acta Oncol 2013 Nov;52(8):1615-21.

3.-Martin R.M.,Vatten L.,Gunnell D.,and Romundstad P.Blood pressure and risk of prostate cancer:cohort Norway(CONOR).Cancer Causes Control.2010;21:pp.463-472

4.-Ekbon A.,Ekbon M.,Hsieh C.C,Lipworth L., Wolk A.,Ponten J.,etal:perinatal characteristics in relation to incidenceof and mortality from prostate cancer.Br Med J 1996;313:pp.337-341t.

5-Aurora Perez-Cornago,¹ Paul N. Appleby,¹ Tobias Pischon,² Konstantinos K. Tsilidis,^{3,4} Anne Tjønneland,⁵ Anja Olsen,⁵ Kim Overvad,⁶ Rudolf Kaaks,⁷ Tilman Kühn,⁷ Heiner Boeing,⁸ Annika Steffen,⁸ Antonios Trichopoulos,^{9,10} Paolo Vineis,^{9,10,11} Maria Chirlus,⁹ Vittorio Krogh,¹² Domenico Palli,¹³ Carlotta Sacerdote,¹⁴ Rosario Tumino,¹⁵ H. Bas Bueno-de-Mesquita,^{4,16,17} Antonio Agudo,¹⁸ Nerea Larrañaga,^{19,20} Elena Molina-Porillo,^{20,21} Aurelio Barricarte,^{20,22,23} Maria-Dolores Chirlus,^{20,24,25} Ramón Quirós,²⁶ Peter Stattin,^{27,28} Christel Häggström,^{27,29} Nick Wareham,³⁰ Kay-Tee Khaw,³¹ Julie A. Schmidt,¹ Marc Gunter,³² Heinz Freisling,³² Dagfinn Aune,⁴ Heather Ward,⁴ Elio Riboli,⁴ Timothy J. Key,¹ and Ruth M. Travis¹BMC MED

Los hombres altos y obesos presentan aumento del riesgo de cáncer de próstata en estadio avanzado

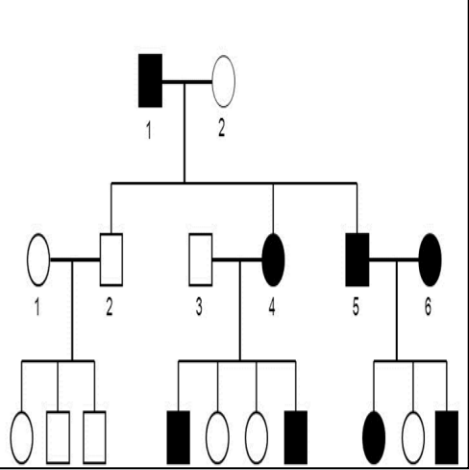
Edad y Cáncer de próstata



- Relación directamente proporcional edad-CaP

EDAD-AÑOS	RIESGO DESARROLLO CaP
RN-39	1/10002
40-59	1/41
60-69	1/16
>70	1/8

- Es raro antes de los 50 años
- 80% se diagnosticaba en mayores de 65 años.
- 70% de los fallecimientos debidos a Ca prostático ocurren en mayores de 75 años



Herencia y Cáncer de Próstata

- **Esporádico:** 85% no tienen antecedentes familiares
- **Familiares:** un familiar de primer grado o más afecto.

Un familiar de primer grado RR 2,5 (2,2-2,8)*

Dos familiares afectados RR 3,5

RR es menor en hijos que en hermanos de afectados

- **Hereditario:**

>0= 3 familiares 1^a grado a cualquier edad

>0=3 familiares cualquier edad teniendo en cuenta la transmisión ligada a cromosoma x

>0=2 familiares de primer grado diagnosticados antes de los 55 años

- El CaP hereditario se diagnostica 6-7 años antes que el esporádico
- Algunas familias con cáncer prostático tienen mayor riesgo de padecer otros tumores.
 - brca1-brca2:mama y ovario
 - CAPB:,HPC!:tumor cerebral.



FACTORES DE RIESGO CONSTITUCIONALES MODIFICABLES

- Perímetro abdominal >102 cm :aumenta el riesgo 56% (p:0,007)²
- HTA : aumenta el riesgo 15% (p0,035),sobre todo alto grado histológico³
- Hormonales
Hiperinsulinismo,Hiperandrogenismo
- Factores perinatales:percentiles de peso superiores?,eclampsia y prematuridad⁴



FACTORES DE RIESGO NO CONSTITUCIONALES

- Ambientales: exposición a metales pesados:cadmio y zinc ocupacional
- Infecciones-ETS: VHS tipo II,trichomoniasis
- Grasas monoinsaturadas
- Calcio exceso(evidencia limitada)^{5,6},vitamina D déficit y exceso⁷
- Alcohol
- Tabaco



2-Vasarainen H,Malmi H,MäättäenL,et al.Effects of prostate screening on health-related quality of life:results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSCP).Acta Oncol 2013 Nov;52(8):1615-21.

3.-Martin R.M.,Vatten L.,Gunnell D.,and Romundstad P.Blood pressure and risk of prostate cancer:cohort Norway(CONOR).Cancer Causes Control.2010;21:pp.463-472.5-AnnInt Med 2008 OCT 7;149(7);461-471W83-88,6-Cancer epidemiol biomarkers prev2012 Sep,7-]Biomarcadores del Epidemiol del Cáncer Anterior. 2014 Aug;

¿Que debemos saber?

EPIDEMIOLOGÍA

CLÍNICA

**FACTORES
RIESGOS**

**DIAGNÓSTICO
PRECOZ/SCREENING**

QUIMIOPREVENCIÓN

¿Que debemos hacer?

SCREENING/DIAGNÓSTICO PRECOZ

- DISMINUIR MORTALIDAD ESPECÍFICA Y GLOBAL
- MEJORAR PRONÓSTICO CON EL DIAGNÓSTICO PRECOZ
- MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA
- DETECTA LOS CÁNCERES 5-10 AÑOS ANTES DE QUE APAREZCAN
- TRATAMIENTO DEL PROCESO
- SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

TEST INSUFICIENTE:NO HAY NIVEL DE PSA QUE EXCLUYA DIAGNÓSTICO.V

9-15% de pacientes con Cáncer de próstata tienen PSA<4ng/ml

PSA(ng/ml)	Riesgo de CaP en 10 años
0-0,5	6,6%
0,6-1	10%
1,1-2.0	17%
2,1-3	23.9%
3.1-4	25-35%
4	25-35%
>10	>50%

INSTITUCIÓN	RECOMENDACIÓN
	A FAVOR DETECCIÓN PRECOZ
AUA 2009 / 8	Recomienda iniciar la detección temprana mediante determinación de PSA en varones asintomáticos con un riesgo medio de CaP a partir de los 50 años y a partir de los 40 años de edad en varones de riesgo elevado (antecedentes familiares de cáncer y raza afroamericana). En todos los casos la esperanza de vida estimada debe ser superior a 10 años.
ACS 9	Realización de tacto rectal y PSA anual a los varones de 50 o más años de edad y una esperanza de vida superior a 10 años. A los 45 años de edad en varones con alto riesgo de CaP (raza negra afroamericana y con antecedentes de cáncer en un familiar de primer grado, menores de 65 años). Si existen varios familiares diagnosticados de CaP a una edad inferior a 65 años, el despistaje se iniciará a los 40 años.
NCCN 2009 10	Realizar despistaje en pacientes de raza afroamericana con antecedentes familiares o en aquellos bien informados que deseen realizarlo. En estos casos solicitar una primera determinación de PSA y realizar un tacto rectal a la edad de 40 años. Si el PSA es menor de 1 ng/ml se repetirá la determinación a los 45 años. Si el PSA es mayor de 1 ng/ml seguimiento anual.
ERSCP	Reducción de la mortalidad cáncer-específica en un 21% (95%IC 31 al 8%)
	EN CONTRA DETECCIÓN PRECOZ
ACPM 2008 3	Evidencia insuficiente para recomendar el cribado poblacional de rutina con tacto rectal y determinación de PSA. Los varones afroamericanos y/o con antecedentes familiares positivos, deben recibir información sobre los posibles beneficios y riesgos del cribado del CaP, a fin de maximizar la toma de decisiones informada.
PAPPS 2009 6	No hay pruebas científicas suficientes para recomendar el cribado sistemático del CaP en las personas asintomáticas. Los pacientes que soliciten ser cribados deben ser informados correctamente acerca de los beneficios y los riesgos del cribado y el tratamiento.
USPSTF 11	No existe suficiente evidencia para realizar un cribado poblacional en varones entre 55-74 años asintomáticos. No realizar la determinación de PSA en ningún paciente mayor de 75 años.
TCFPHE 2006 12	No recomienda el uso rutinario del PSA ni del tacto rectal como parte del examen periódico de salud.
AAFP 2008 13	La evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de riesgos y beneficios del cribado del CaP en hombres menores de 75 años. No recomienda la detección del CaP en hombres de 75 años o más.
NCI 2010 14	Insuficiente evidencia para determinar si la detección del CaP con el PSA o tacto rectal, reduce la mortalidad por CaP.
PLCO	No diferencia significativa en mortalidad ca-específica ni global entre los grupos placebo y cribado

Límites y controversias del PSA

Velocidad de PSA >0,75 ng/ml
Densidad de PSA >0,15 ng/ml/cc

Añadir Tacto rectal

Insuficiente solo nivel PSA.
Aumentar especificidad.
Factores modificadores

PSA libre/total

PSA específico por edad

Punto corte psa l/total	S	E
0.10	37%	80%
0.16	51.9%	57.3%
0.18	85.2%	28%
0.20	85.2%	14,2%
0,45	90.3%	0%

%PSAL/total	Riesgo CaP en 10 años
0-10%	56%
11-15%	28%
16-20%	20%
>25%%	8%

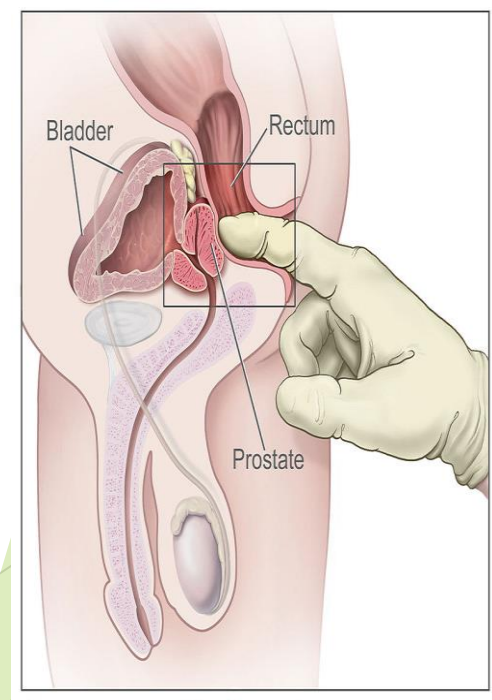
<40 años	<2ng/ml
40-49 años	<2,5 ng/ml
50-59 años	<3,5ng/ml
60-69 años	<4.5ng/ml
70-79 años	<6,5 ng/ml

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
Tacto rectal sospechoso	27,1	49,0	17,7
PSA > 4 ng/ml	34,9	63,1	27,7
PSA > 4 ng/ml + TR sospechoso	38,0	87,9	56,0

TEST EN DESARROLLO.
combinación varios genes.
PCA3,Phi index,pro-PSA,
PSA benigno...

Límites y controversias del Tacto rectal (T.R)

- En mayores de 50 años la tasa de detección de CaP con T.R es un 2%.
- En fases precoces el T.R sólo detecta el 10% de los CaP
- Cuando el tacto rectal es positivo es como mínimo un T2.
- Solo palpables tumores posteriores y laterales y si son >0,2 ml
- Canadian Task Force va en 1994



RECOMENDACIÓN

Pobre evidencia para incluirlo o excluirlo del examen periódico de salud, para hombres mayores de 50 años de edad **(C)**.

No hay pruebas suficientes para recomendar que los médicos que en la actualidad incluyen DRE en sus exámenes deban cambiar el comportamiento.

MP5-13 DOES DIGITAL RECTAL EXAMINATION PROVIDE ADDITIONAL VALUE IN THE ERA OF PSA SCREENING?: LESSONS FROM THE PLCO STUDY Tao Cui*, Robert C. Kovell, David C. Brooks, Ryan P. Terlecki, Winston Salem, NC
INTRODUCTION AND OBJECTIVES: Prostate cancer is the most prevalent cancer overall and the second leading cause of cancer death in men. Recently, the United States Preventive Services Task Force recommended against general screening for prostate cancer due to over diagnosis of indolent disease and the detrimental side effects associated with treatment. Despite this, screening with prostate specific antigen (PSA) testing and digital rectal examination (DRE) are still performed frequently in both primary care and urology clinics, primarily out of concern for missing clinically significant prostate cancer (CSPCA). We seek to evaluate the value of DRE in detecting CSPCA in the era of

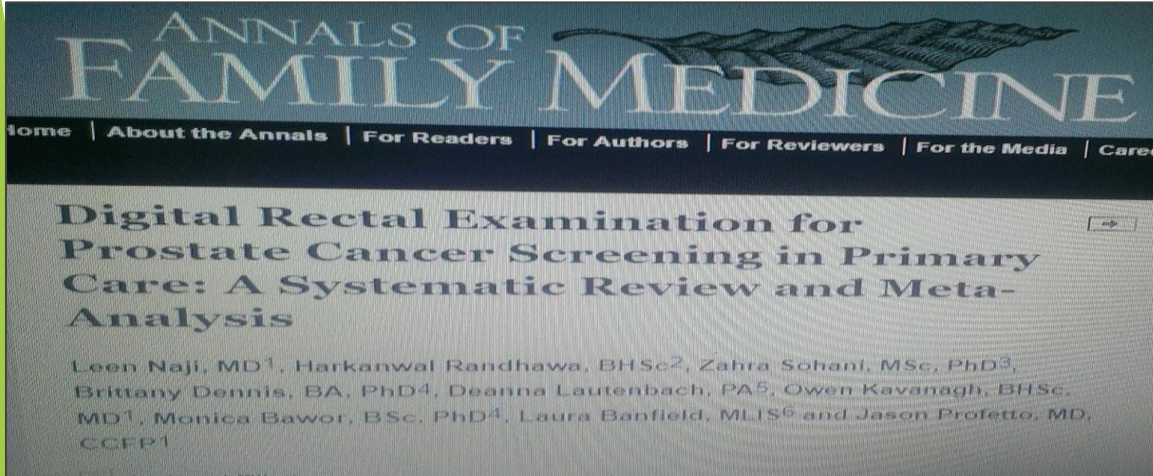
USE OF DIGITAL RECTAL EXAMINATION AS AN ADJUNCT TO PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN THE DETECTION OF CLINICALLY SIGNIFICANT PROSTATE CANCER JOSHUA A. HALPER. CLARA OROMENDI,

P
Conclusions: Digital rectal examination demonstrated prognostic usefulness when prostate specific antigen was greater than 3 ng/ml, limited usefulness for less than 2 ng/ml and marginal usefulness for 2 to 3 ng/ml. These findings support the restriction of digital rectal examination to men with higher prostate specific antigen as a reflex test to improve specificity. It should not be used as a primary screening modality to improve sensitivity.

TR especificidad deficiente con valores normales de PSA.
TR captura una pequeña población adicional de hombres con CSPCA con PSA normal y puede aportar información adicional de diagnóstico y pronóstico en la configuración de la prueba de PSA anormal.
TR examen invasivos, incómodo, para obtener ganancias relativamente mínimas

- Tacto rectal : ÚTIL PSA > 3 ng/ml
 MARGINAL PSA 2-3 ng/ml
 NO ÚTIL PSA < 2 ng/ml
- No se recomienda tacto rectal sin PSA
- PSA dobla la tasa de detección de CaP comparado al TR.

Sensibilidad, especificidad y vpp estaban sobreestimadas



TR puede detectar tumores con PSA normal.
Elevado rendimiento en diagnóstico diferencial de patologías prostáticas y anorrectales

Factores que modifican PSA

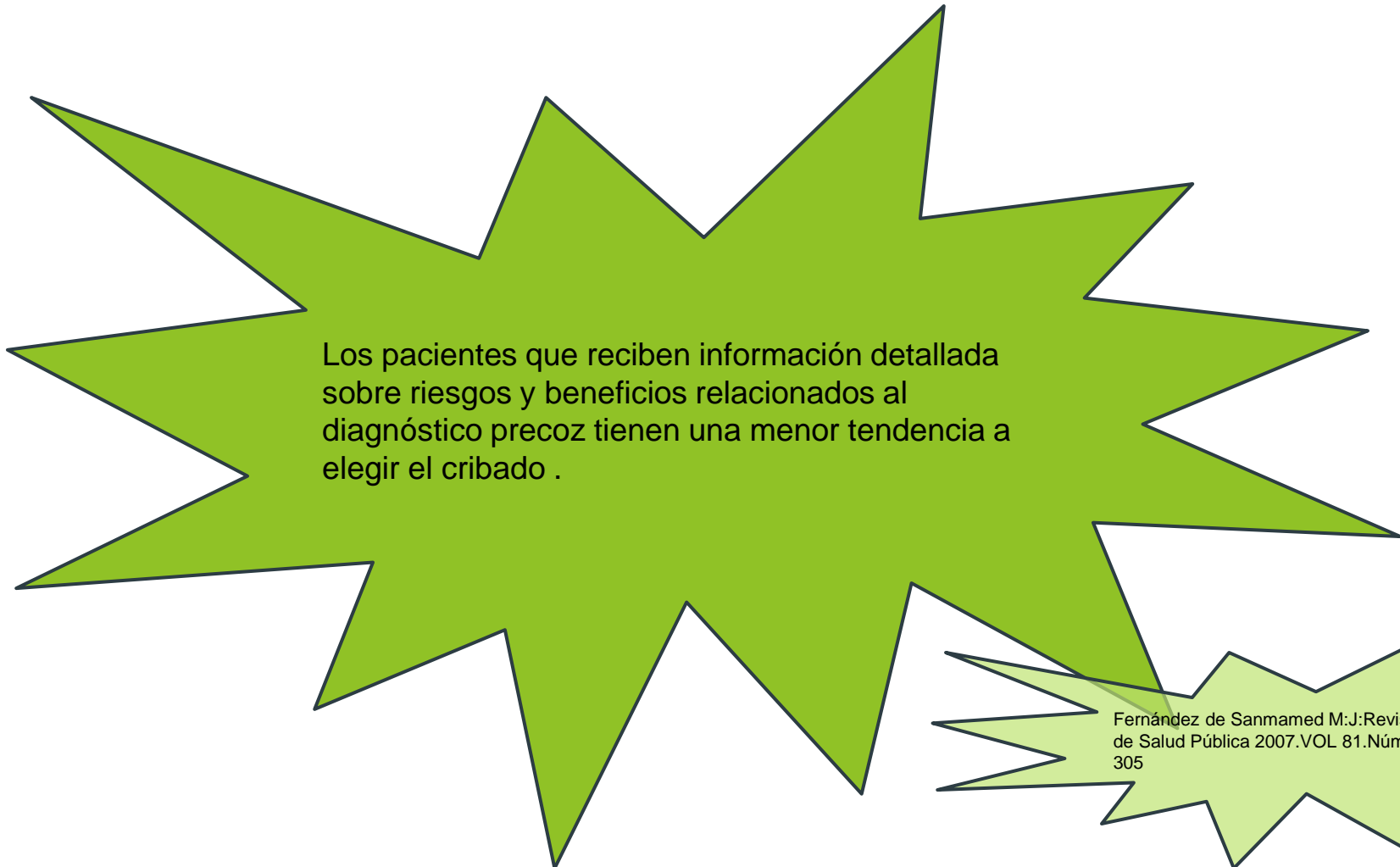
DISMINUYEN PSA	AUMENTAN PSA	REPETIR/ESPERAR PSA
Finasteride Dutasteride	Edad Volumen prostático	
Estatinas ²	ITU/Prostatitis X 4-200 Biopsia/cx prostática, X 10-53 Retención aguda de orina X 6	6-8 semanas 6 semanas 2 semanas
Encamamiento	Sonda urinaria Masaje prostático	
-	Relaciones sexuales	48 horas
	Tacto rectal,eco transrectal,ejercicio	no modifica decisiones

Tomada y modificada de Casajuana Brunet et al.
Significado clínico de un PSA elevado.FMC 2004;1:604-13

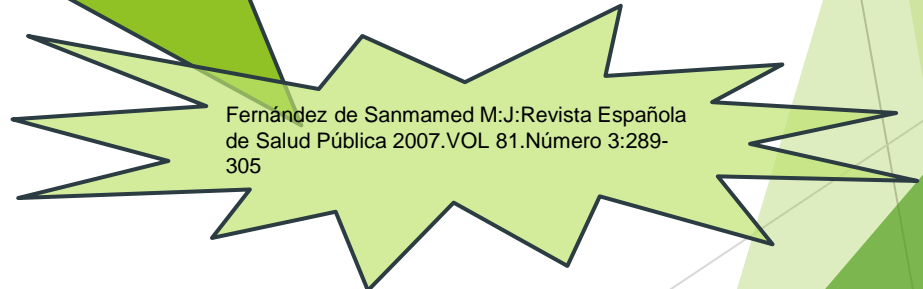
,2J NCI: Revista del Instituto Nacional del Cáncer , Volumen 100, Número 21, 5 de noviembre

Manejo del PSA en AP para Ca.próstata

- Se recomienda realizar detección precoz de cáncer de próstata(a partir de los 45 años) en pacientes de alto riesgo.
 - Todos los varones con antecedentes familiares de primer grado para ca.prostático. El riesgo es mayor si ha aparecido en edades inferiores a 60 años, existen 2 o más miembros familiares de primer grado afectado o tres generaciones consecutivas.
 - Varones de raza afroamericana>40-45 años
- En varones mayores de 75 años y/o con una esperanza de vida<10 años no se recomienda realizar cribado oportunista.
- La solicitud de PSA en Varones >50 años asintomáticos es controvertida.
 - No están claros sus beneficios y existen distintas opiniones sobre su realización o no.
 - No solicitaremos PSA para cribado si el paciente no conoce ventajas , limitaciones y efectos adversos asociados al mismo. **Para ello realizaremos un consentimiento informado verbal**



Los pacientes que reciben información detallada sobre riesgos y beneficios relacionados al diagnóstico precoz tienen una menor tendencia a elegir el cribado .



Fernández de Sanmamed M.J:Revista Española de Salud Pública 2007.VOL 81.Número 3:289-305

PSA y cáncer de próstata.

Información a pacientes

- Acerca del cáncer de próstata:
- El cáncer de próstata es muy frecuente, tiene una evolución muy lenta, superior a los 10-15 años, y muchos ni siquiera llegan a dar síntomas. Dos de cada tres pacientes diagnosticados de cáncer prostático se habrían mantenido asintomáticos, nunca hubieran sabido que lo padecen y habrían muerto de otras causas
- De los pacientes con síntomas más de la mitad morirán por otras causas.
- Cuando diagnosticamos un cáncer no sabemos si será de los que evolucionen o no.
- ¿Qué es el PSA?
- El PSA es una sustancia producida en la próstata. Se determina con una analítica. Pero es muy inespecífica pues su elevación puede deberse a diversos motivos que no tienen porque ser cáncer, como un aumento de tamaño benigno, una inflamación o una infección
- Habrá hombres con PSA elevado sin cáncer y otros con PSA normal que tendrán cáncer y no diagnosticaremos.
- Por tanto ante un PSA elevado habrá que realizar otras pruebas (ecografía y biopsias) para confirmar malignidad.

PSA y cáncer de próstata.

Información a pacientes

¿Quién debe realizárselo ?

- Hombres entre 50 y 70 años con al menos expectativa de vida de 10 años.
- Hombres <50 años de alto riesgo(uno o más antecedentes familiares o raza negra)

¿Que debo conocer antes de tomar la decisión de solicitar el PSA?

- PROS:
 - -Se puede diagnosticar un cáncer de próstata en fases iniciales con posibilidad de tratamiento curativo.
 - -Por cada 781 pruebas de PSA se previene un Cáncer de próstata en un seguimiento a 13 años
- CONTRAS:
 - Realización de biopsias de próstata sin beneficios y si efectos secundarios(sangrados,infecciones)
 - Diagnóstico de cánceres que nunca habrían evolucionado y tras tratamiento si pueden quedar numerosos efectos secundarios(50% impotencia,10%-20 % pérdidas de orina
 - Falsa tranquilidad de una prueba normal:tres de cada 83 varones con PSA normal tendrá cáncer

Manejo del PSA en AP para Ca.próstata

El intervalo óptimo de seguimiento para el control del PSA varía en diferentes ensayos. La estrategia adaptada al riesgo inicial sería:

- EAU 2012 PSA <1ng/ml a los 40 años -CADA 8 AÑOS
No PSA en >75 años y PSA inicial<3ng/ml
- AMERICAN CANCER SOCIETY PSA<2,5 ng/ml bianual
PSA>2,5 ng/ml anual

La edad a la que el diagnóstico temprano debe finalizarse estará influenciado por la esperanza de vida y estado funcional, hombres con expectativa de vida <15 años no se beneficiarán (PIVOT y ERSPC trials)²

¹(Prostate cancer update abril 2014.eau)

²Guidelines on PC.EAU 2014

Derivación casos sospechosos ca.próstata a urología

1. Tacto rectal patológico
2. PSA > 10 ng/ml
3. PSA 4-10 con índice de PSA libre/t < 0,20 ng/ml
4. Incremento anual PSA > 0,75 ng/ml.
5. Pacientes en tratamiento con 5-ARI cuyo PSA-nadir presente elevación del PSA > 0,3 ng/ml tras descartar incumplimiento terapéutico
6. Solicitud de segunda opinión en pacientes ya diagnosticados.
7. Recidivas de pacientes tratados previamente en urología por Cáncer de próstata
 - Recidiva o fracaso bioquímico tras cirugía(RB): PSA > 0,2 ng/ml en al menos dos determinaciones
 - Recidiva o fracaso bioquímico tras RT o Braquiterapia: elevación del PSA > 2 ng/ml por encima del NADIR

FACTORES PROTECTORES

EJERCICIO FÍSICO



EYACULACIÓN

QUIMIOPREVENCIÓN

- NATURALES/SINTÉTICOS
- LARGO PLAZO
- SEGURO
- EFICAZ
- BARATOS
- DISPONIBLES
- PRIMARIA, SECUNDARIA, Terciaria

ALIMENTOS RICOS EN VIT. E			
En 100g			
 Arroz integral de trigo	 Arroz de grano duro	 Plum de grano	 Avena o cebada
149 mg	49 mg	378 mg	21 mg
 Arroz de basmati	 Arroz de grano largo	 Arroz de grano corto	 Pasta
175/163 mg	15 mg	12 mg	8 mg

QUIMIOPREVENCIÓN

FÁRMACOS

- ESTATINAS LIPOFÍLICAS
- METFORMINA
- 5ARI
- AINES:efectos 2^a.

DIETA Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

- VERDURAS CRUCÍFERAS:
- TÉ VERDE
- ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES:OMEGA 3
- ANTIOXIDANTES:
SELENIO(estudio select),BETA CAROTENO ,VITAMINA E(estudio Hope,Atbc),**LICOPENO**
- ISOFLAVONAS



MECANISMOS MOLECULARES BENEFICIOSOS DE LAS ESTATINAS

INDUCEN APOPTOSIS

INHIBICIÓN PROLIFERACIÓN CELULAR

INHIBICIÓN DE PROCESOS INFLAMATORIOS

INHIBICIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS A DOSIS ALTAS

INHIBICIÓN SEÑALIZACIÓN VÍA BALSAS LIPÍDICAS/CAVEOLAS

INHIBICIÓN INVASIÓN Y METÁSTASIS: DISMINUYEN EXPRESIÓN MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ENDOTELIAL

HIPOLIPEMIANTE

13. Gonyeau MJ, Yuen DW. A clinical review of statins and cancer: helpful or harmful? *Pharmacotherapy* 2010; 30: 177-926. Papadopoulos G, Delakas D, Nakopoulou L, Kassimatis T. Statins and prostate cancer: molecular and clinical aspects. *Eur J Cancer* 2011; 47: 829. Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 603-21. 19-30. 4. 33. Bardou M, Barkun A, Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut* 2010; 59: 1572-85. 37. Gauthaman K, Fong CY, Bongso A. Statins, stem cells, and cancer. *J Cell Biochem* 2009; 106: 975-83

ESTATINAS Y CÁNCER DE PRÓSTATA

➤ METAANÁLISIS:

-NO AUMENTO DE INCIDENCIA CÁNCER ESPECÍFICO.

- NO RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER EN PACIENTES CON USO DE ESTATINAS POR PERIODOS PROLONGADOS

➤ CINCO ESTUDIOS PROSPECTIVOS Y UN ESTUDIO CASO-CONTROL CORROBORAN LA TOMA DE ESTATINAS Y DISMINUCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO O DE ALTO GRADO.¹

Mayor descenso en T3

Mayor efecto en Gleason 5-6

➤ SE NECESITAN MÁS ESTUDIOS EXPERIMENTALES PARA ENTENDER CÓMO EL METABOLISMO DEL COLESTEROL ESTÁ UNIDO AL CaP Y EXPLOTARLO PARA PREVENCIÓN Y TERAPIA

ORIGINAL ARTICLE

Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality

Sune F. Nielsen, Ph.D., Børge G. Nordestgaard, M.D., D.M.Sc.
and Stig E. Bojesen, M.D., Ph.D., D.M.Sc.

ABSTRACT

BACKGROUND

A reduction in the availability of cholesterol may limit the cellular proliferation required for cancer growth and metastasis. We tested the hypothesis that statin use begun before a cancer diagnosis is associated with reduced cancer-related mortality.

- La próstata sintetiza proporcionalmente más cantidad de colesterol que el hígado.
- Descensos LDL de un 10% se asocian a descensos de PSA de 1'69%². No con otros hipolipemiantes.
- Síntesis de colesterol intracelular como llave del mecanismo de progresión de cáncer de próstata localizado y papel potencial de estatinas¹
- Sobreexposición de HMG_CoA reductasa en algunos tumores

1-Schaffner CP. Prostatic cholesterol metabolism, regulation and alteration. *Progn Biol Res* 1981;75A:279-324.

2--The Influence of Statin Medications on Prostate-specific Antigen Levels

Robert J. Hamilton Kenneth C. Goldberg Elizabeth A. Platz Stephen J. Freedland

METFORMINA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

The
Oncologist

Cancer Prevention

Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis

DAVIDE SORANNA,^a LORENZA SCOTTI,^a ANTONELLA ZAMBON,^a CRISTINA BOSETTI,^c GUIDO GRASSI,^b ALBERICO CATAPANO,^d CARLO LA VECCHIA,^{c,e,f} GIUSEPPE MANCIA,^b GIOVANNI CORRAO^a

www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, Advance Publications

Metformin-induced energy deficiency leads to the inhibition lipogenesis in prostate cancer cells

Camille Loubière^{1,2}, Thomas Goiran^{1,2}, Kathiane Laurent^{1,2}, Zied Djaba
Jean-François Tanti^{1,2}, Frédéric Bost^{1,2}

¹INSERM, C3M, U1065, Team Cellular and Molecular Physiopathology of Diabetes and Obesity, Nice 06200, France

²University of Nice Sophia Antipolis, C3M, U1065, Nice 06200, France

Correspondence to:
Frédéric Bost, e-mail: bost@unice.fr

Keywords: prostate cancer, lipogenesis, metformin, cancer metabolism, ATP

Received: February 16, 2015

Accepted: February 16, 2015

Published: March 10, 2015

ABSTRACT

Conclusions. Metformin, but not sulfonylurea, appears to reduce subsequent cancer risk. This has relevant implications in light of the exploding global epidemic of diabetes. *The Oncologist* 2012;17:813–822

RESEARCH ARTICLE

Effect of Metformin on Cancer Risk and Treatment Outcome of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies

Hongliang Yu¹, Li Yin¹, Xuesong Jiang¹, Xujin Sun¹, Jing Wu¹, Hao Tian¹, Xianshu Gao², Xia He^{1*}

¹ Department of Radiation Oncology, Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province, P. R. China, ² Department of Radiation Oncology, Peking University First Hospital, Peking University, Beijing, P. R. China

*hexia200302@tom.com

Abstract

Background: Laboratory studies have shown the anti-tumor effect of metformin on prostate cancer. However, recent epidemiological studies have yielded inconclusive results.

Methods: We searched PubMed database from the inception to May 30 2014 for studies which assessed the effect of metformin use on cancer risk of prostate cancer, biochemical recurrence (BCR) and all-cause mortality of patients with prostate cancer. The pooled results and 95% confidence intervals (CIs) were estimated by random-effect model.

Results: Twenty-one studies were eligible according to the inclusion criteria. Based on the pooled results of available observational studies, metformin use was significantly associated with a decreased cancer risk (14 datasets, 963991 male subjects, odds ratio: 0.91, 95% CI: 0.85–0.97) and BCR (6 datasets, 2953 patients, hazard ratio: 0.81, 95% CI: 0.68–0.98) of prostate cancer. However, the association of metformin use with all-cause mortality of patients with prostate cancer was not significant (5 datasets, 9241 patients, hazard ratio: 0.86, 95% CI: 0.64–1.14).

Conclusion: Results suggest that metformin use appears to be associated with a significant reduction in the cancer risk and BCR of prostate cancer, but not in all-cause mortality of patients with prostate cancer.

METFORMINA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

- Relación inversa riesgo CaP con duración,intensidad de uso y dosis acumulada de metformina^{1,2}

DURACIÓN <1,5 AÑOS:NO DISMINUCIÓN DE RIESGO,
>5 AÑOS SI DISMINUCIÓN RIESGO

DOSIS:Mayor dosis,disminuye la mortalidad específica por CaP

Mitiga más el avance que disminuye riesgo

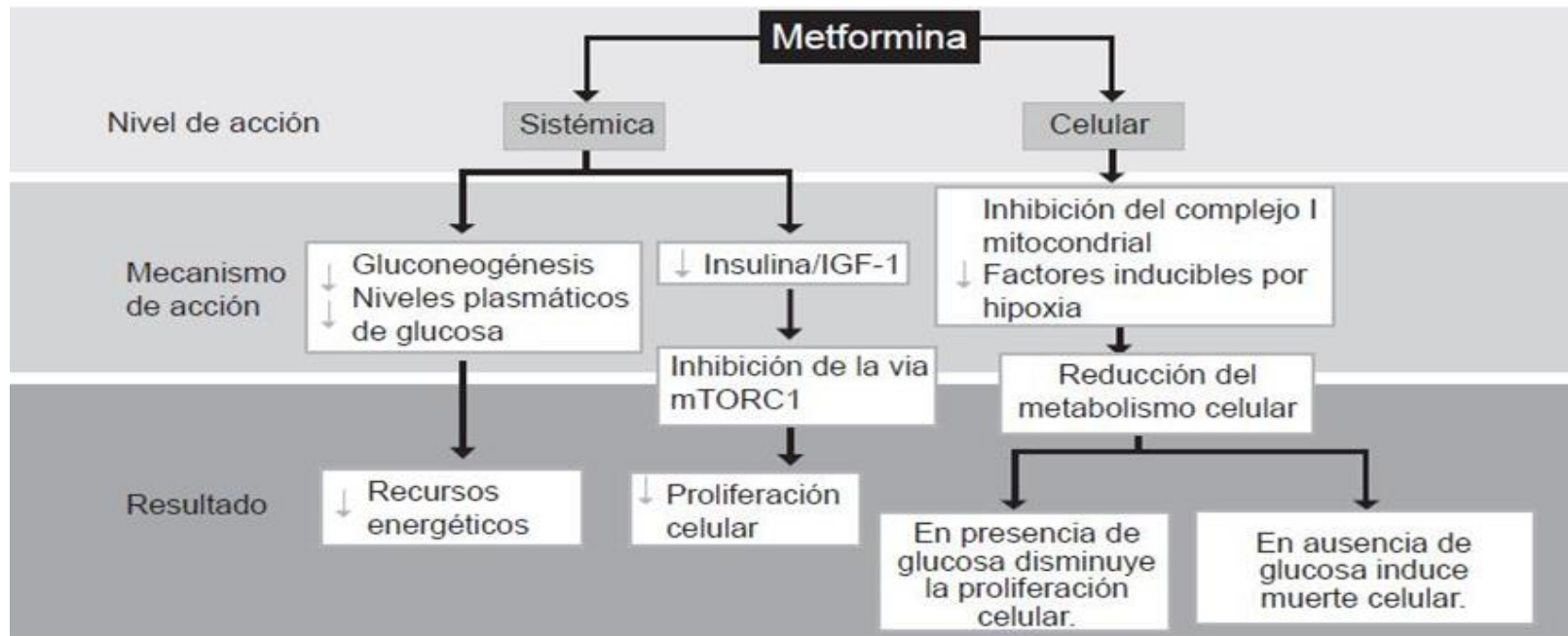
- Uso de metformina e insulina disminuye riesgo CaP en pacientes con HbA1c>8
- Disminuye riesgo de caP localizado³
- Disminuye riesgo de recidiva bioquímica
- Limite estudios :No informan IMC y de Gleason

1J.Clin.Oncol3:3069.2013

2-J.Nat.Cancer Inst 1015-1123.2013

3-Fall et all.Hipoglucemiantes orales se asocian a mayor reducción de cap de bajo riesgo.EUR UROL 66:1012-1014

MECANISMOS MOLECULARES BENEFICIOSOS DE LA METFORMINA



5ARI Y CÁNCER DE PRÓSTATA

DUTASTERIDE-ESTUDIO REDUCE

- DISMINUYE 23% RR DE CaP A 4 AÑOS.
- DISMINUCIÓN ABSOLUTA DEL 5,2%
 - DISMINUCIÓN LIMITADA A TUMORES DE BAJO GRADO(ASAP Y PINAG)
 - NO SIGNIFICATIVA EN GLEASON 7-10
- MEJORA SENSIBILIDAD DEL PSA.
- BENEFICIOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO DE HBP

FINASTERIDE-ESTUDIO PCPT

- 5 MGS/DÍA DISMINUYEN 30% RIESGO DE CaP TOTAL
- AUMENTA POSIBILIDAD DE CaP DE ALTO GRADO SIN AUMENTAR MORTALIDAD

QUIMIOPREVENCIÓN

FÁRMACOS

-ESTATINAS LIPOFÍLICAS

-5ARI:CAP GLEASON<6

-METFORMINA

-AINES:ef 2ª,toxicidad

NO APROBADOS EN
PREVENCIÓN PRIMARIA



DIETA Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

-VERDURAS CRUCÍFERAS: sulfarano de isotiocianato

-TÉ VERDE: polifenoles,catequinas

-ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES:OMEGA 3

-ANTIOXIDANTES:

SELENIO(estudio select)

VITAMINA E(estudio Hope,Atbc)

BETA CAROTENO

LICOPENO

-:ISOFLAVONAS: daidzein ,genistein

-ZINC,FOLATOS

Vitamina E (mg por 100g)

 Aceite 11-149 mg	 Semillas de girasol 26 mg	 Almendras 26 mg	 Piñones 9 mg	 Nueces de Brasil 6 mg	 Albaricoques secos 4 mg
 Salmón 3,5 mg	 Espinacas 3 mg	 Quinoa 2,5 mg	 Ostras 1,7 mg	 Kiwi 1,5 mg	 Moras 1,2 mg

Selenio (mcg por 100g)

 Nueces del Brasil 1917 mcg	 Atún 90 mcg	 Ostras 77 mcg	 Hígado de pavo 68 mcg	 Caviar 65 mcg	 Mejillones 45 mcg
 Sésamo 34 mcg	 Huevo 31 mcg	 Arroz integral 23 mcg	 Maíz 16 mcg	 Queso 15 mcg	 Coco 10 mcg

LICOPENO Y CAP



ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

57 de 72 estudios apoyan reducción global riesgo de cáncer

Estudios riesgo cáncer específicos: En 6 estudios: disminuye riesgo 30-40%

En 3 estudios disminuyen de forma no significativa

En 7 estudios no relación

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

in vitro reduce viabilidad celular CaP hormon sensible y hormono resistente¹

efectos antiproliferativos y sinérgicos con vitamina E²

disminuye expresión IGF y su receptor induciendo apoptosis.

in vivo asociación de tomate y brócoli es más efectiva para reducir crecimiento tumoral que por separado

ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS: no disminución significativa incidencia CaP

1-giovanucci, J nat Cancer inst 1999 ,2-Kotake-Nora J.Nutric 2001

- Antioxidante
- Favorece inmunidad
- Favorece metabolización carcinógenos
- Presente en tomate, fresa, sandía, papaya, guayaba, toronja
- Cocción rompe membranas celulares y libera licopenos
- Mayor cantidad en pasta de tomate, salsa pizza
- cdr es desconocida..6mgrs/día?

PRODUCTO	LICOPENO (mg)
Tomate pelado	11.8
Pulpa de tomate	5
Puré de tomate	10.3
Ketchup	3.6
Jugo de tomate	20.3
Salsa de tomate	18.3
Extracto de tomate puro	16.1

ISOFLAVONAS Y CÁNCER DE PRÓSTATA



- Daidzein y Genistein: estructura parecida a 17β estradiol
- Inhiben la 5- α -reductasa
- Inhibe crecimiento celular - Subregulación de genes receptores de andrógenos, en células sensibles e insensibles a andrógenos¹
- cdr 60-80 mgrs/día
- soja, leche y harina
soja, tofú, garbanzos, guisantes
- fibra interfiere con su absorción

- Meta-análisis: sujetos con alto consumo de soja tienen menor² riesgo relativo para cáncer de próstata.
- Estudio Adventistas del Séptimo Día: Consumo de leche de soja más de una vez al día reducía riesgo de CaP 70%.
- Estudio en modelo animal Tramp: Mayor descenso de cáncer mal diferenciado cuanto más tiempo de consumo de genistein hubo.

Vitamina E / Selenio

ESTUDIO SELECT(2014)

- Administración de vitamina E sola puede aumentar hasta un 7% el riesgo De CaP
- Administración de selenio en pacientes con con concentraciones en sangre bajas iniciales - efecto neutro
- Administración de Selenio en pacientes con concentraciones elevadas -aumento de riesgo de cáncer
- La suplementación de selenio y vitamina E no afecta la incidencia de CaP
- Suplementación selenio aumenta riesgo de DM la administración de más de 200microgramos/día

[biomarcadores del Epidemiol del Cáncer Anterior](#). 2014 ago; 23 (8): 1447-9. doi: 10.1158 / 1055-9965.EPI-

ESTUDIO HOPE-TOO: Suplementos de vitamina E aumenta riesgo de insuficiencia cardiaca con >400 UI//día

ESTUDIO ATBC:

- alfa tocoferol 6 años disminuye incidencia 32% y la mortalidad en un 41%,
- disminuye la tasa de mortalidad al aumentar las concentraciones sericas de alfa-tocoferol a 30 micromolesMI

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN: Aumentos de alfa tocoferol en sangre disminuyen riesgo de CaP

Omega 3

Efectos de la suplementación concentrada de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga antes de la prostatectomía radical sobre la proliferación, inflamación y calidad de vida del cáncer de próstata: protocolo de estudio para un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase IIb.



	OMEGA 3	OLEICO
tejido tumoral	disminuye	aumenta
tejido sano	aumenta	disminuye
crecimiento de lineas celulares de ca hormono-resistente	inhibe	estimula

Té verde

-Rico en polifenoles:inducen apoptosis,inhiben crecimiento celular
 -No útil en tumores hormono-resistentes
 -ESTUDIO BETUZZI,Cancer res 2006
 A varones con PINalto grado se les administró durante un año placebo
 200mgrs de catequinas de te verde- biopsia 9/30 evolucinó a Cap
 biopsia1/30 evolucionó Cap

QUIMIOPREVENCIÓN



DIETA Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

-VERDURAS CRUCÍFERAS

-TÉ VERDE

-ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES:OMEGA 3

-ANTIOXIDANTES:

SELENIO.BETA CAROTENO ,VITAMINA E,**LICOPENO**

-ISOFLAVONAS

AICR Y WCRF

Evidencia limitada disminución de riesgo

Deben realizarse más estudios y ensayos

PREVENCIÓN CSPI NUTRICION ACTION HEALTH LETTER

- consumir 5 porciones de frutas y verduras/día
- Consumir alimentos marinos,
- Limitar carnes rojas y alimentos grasos de origen animal
- evitar sobrepeso y obesidad
- Realizar ejercicio físico
- No exceder los siguientes micronutrientes
Se 55 mcg/día catequinas 300mgr/dia
vit E33UI/día
Ca 1200 mgrs/día
Zinc 11 mgrs/día
Isotiocianatos>1200 mg/d-neurotoxic

Introducción

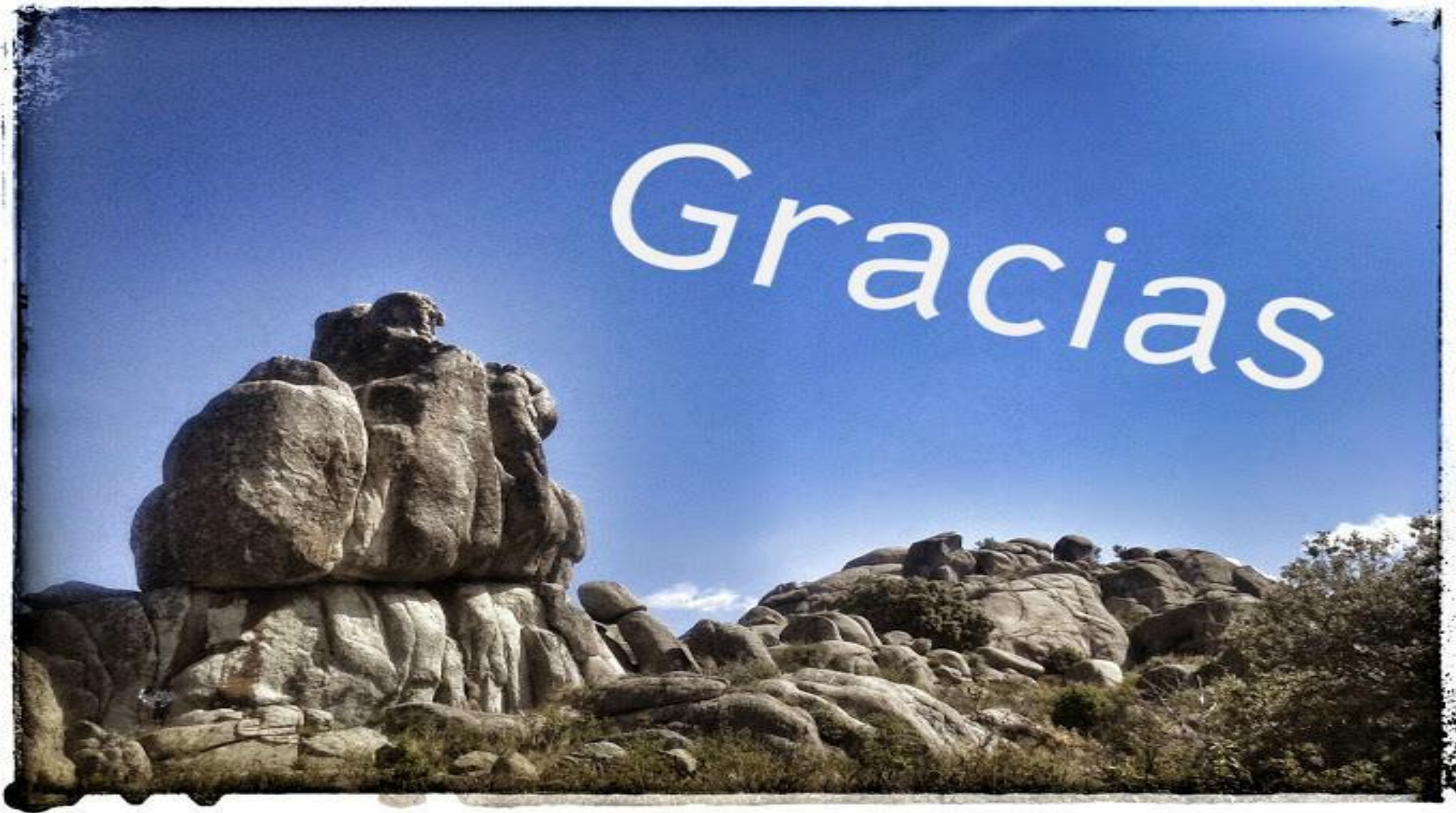
Ejemplo de influencia Cancer vs. Estilo de vida

2005 Dr Ornish (Universidad de San Francisco) publicó en *Journal of Urology* un estudio en pacientes con cáncer de próstata

- Grupo que **cambió estilo de vida** vitaminas E y C, selenio y ácidos grasos omega-3, caminar 30 min, yoga, relajación: *ninguno fue operado! ¡los tumores disminuyeron!*
- Grupo **sin cambios**: 12% operados por progresión

- Recoger antecedentes familiares en historia clínica.
- Explicar limitaciones, beneficios e inconvenientes del test PSA .
- Recomendar ejercicio físico de forma regular.
- Recomendar dieta equilibrada, variada, baja en grasas de origen animal y de alimentos procesados, con 5 porciones de frutas y verduras al día, que contenga alimentos de origen marino y no abusar de carnes rojas

Gracias



hasta aquí



Original Title

Potential therapeutic applications of phosphodiesterase inhibition in prostate cancer

[Hamilton T.K.](#), [Hu N.](#), [Kolomitro K.](#), [Bell E.N.](#), [Maurice D.H.](#), [Graham C.H.](#), [Siemens D.R.](#)

World Journal of Urology 2013 31:2 (325-330)

Go to publisher for the [full text](#)

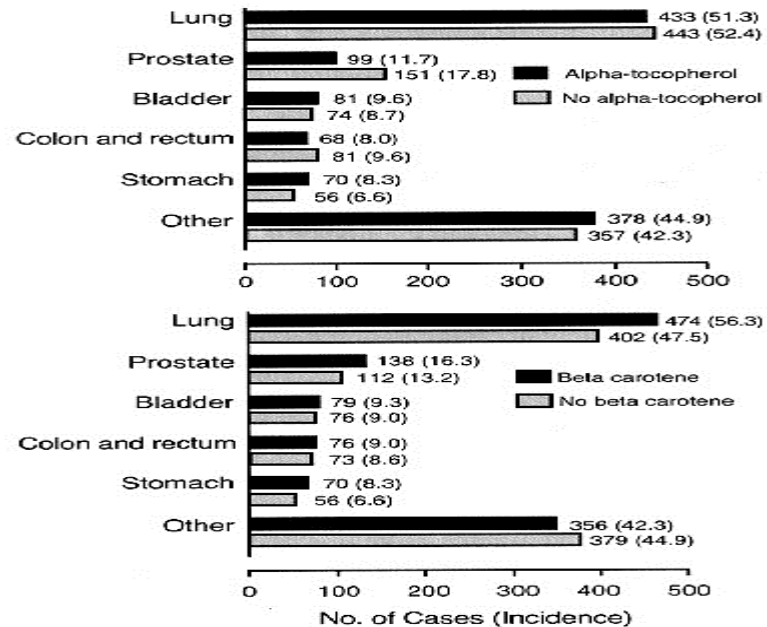
Original AbstractObjective: Phosphodiesterases (PDEs) play a role in controlling cyclic nucleotide action, including cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Previous studies have ascribed a protective role of cGMP signaling on hypoxia-mediated cancer progression. Herein, we determine their potential role in hypoxia-mediated chemoresistance and immune escape.

Materials and Methods: Phosphodiesterase assays were used to measure PDE activity in prostate cancer cell lines (DU145, PC3). Immunoblots were performed to determine the presence of PDEs in human prostate tissue samples. The effect of PDE inhibition on hypoxia-induced chemoresistance (compared to normoxic controls, 20% O₂) was determined using clonogenic assays. Flow cytometry was used to determine the effects of PDE inhibition on surface MHC class I-related chain A (MICA), a natural killer (NK) cell-activating ligand. A mouse model was used to evaluate the in vivo effects of PDE inhibition on the growth of human prostate cancer cells. **Results:** PDE5 and PDE11 were the most prominent PDEs in the cell lines, representing between 86 and 95% of the total cGMP-specific PDE activity. Treatment of DU-145 cells with a PDE inhibitor significantly reduced the hypoxia-associated acquisition of resistance to doxorubicin, with a mean 51% reduction in surviving fraction compared to controls ($p < 0.001$, ANOVA). As well, PDE inhibition completely reversed ($p = 0.02$, ANOVA) hypoxia-induced shedding of the immune stimulatory molecule, MICA, and attenuated the growth of human prostate tumor xenografts in an NK cell-competent murine model ($p = 0.03$, Wilcoxon, Mann-Whitney). **Conclusions:** These results suggest a rationale for future studies on the potential therapeutic applications of PDE inhibitors in men with prostate cancer. © 2012 Springer-Verlag.

VITAMINA E Y CÁNCER DE PRÓSTATA

Un metaanálisis demuestra aumento riesgo CV con >400UI /día Al igual que el Se no se modifica el PSA No evidencia aún suficiente para recomendar su uso ni en CP ni en otros tumores (estudio HOPE) Posiblemente implique tomarlo de por vida es el suplemento más popular (15-17% población) efectos antitumorales “in vitro” Estudios observacionales epidemiológicos dispares La mayor evidencia la aporta el estudio ATBC ATBC Randomizado alfa-tocoferol y Betacaroteno 29133 fumadores durante 6 años 32% reducción incidencia y 41% en mortalidad Los efectos disminuyen con el tiempo Ojo: El objetivo principal del estudio era la reducción ca. pulmón

Localización: aceites vegetales, semillas, frutos secos, verduras hojas verdes (espinaca, brócoli)

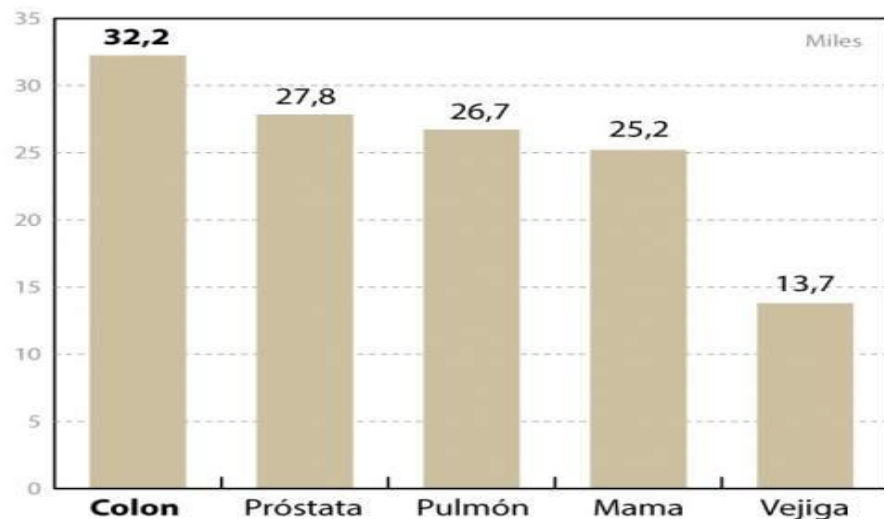


EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA

Las cifras del cáncer en España

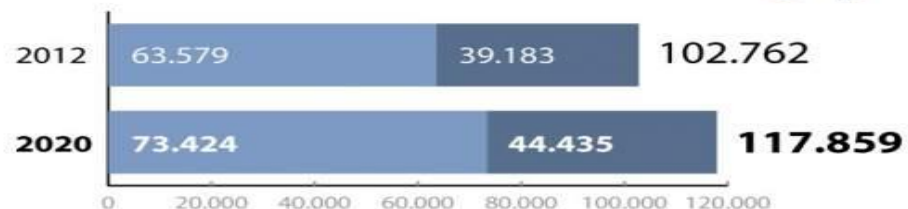
Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, la Sociedad Española de Oncología Médica estima que en el año 2020 habrá 246.713 casos nuevos de cáncer.

Casos nuevos



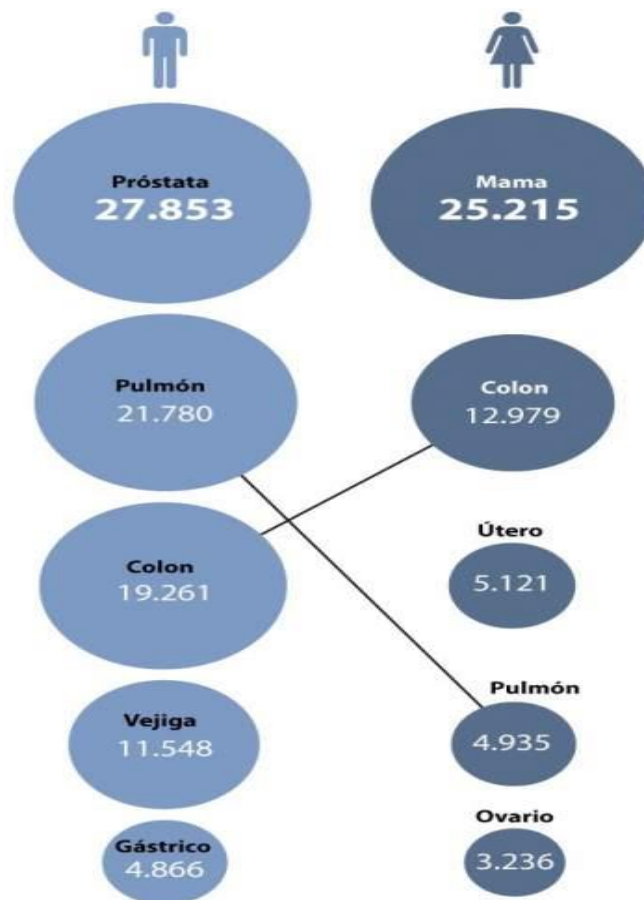
Mortalidad

Fallecimientos en 2012 y estimaciones poblacionales según cálculos de las Naciones Unidas para 2020.





FUENTE: Sociedad Española de Oncología Médica.

Casos nuevos por sexo





EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER PRÓSTATA PAÍSES DESARROLLADOS

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	164,690	19%			Breast	266,120	30%
Lung & bronchus	121,680	14%			Lung & bronchus	112,350	13%
Colon & rectum	75,610	9%			Colon & rectum	64,640	7%
Urinary bladder	62,380	7%			Uterine corpus	63,230	7%
Melanoma of the skin	55,150	6%			Thyroid	40,900	5%
Kidney & renal pelvis	42,680	5%			Melanoma of the skin	36,120	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,730	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,950	4%
Oral cavity & pharynx	37,160	4%			Pancreas	26,240	3%
Leukemia	35,030	4%			Leukemia	25,270	3%
Liver & intrahepatic bile duct	30,610	4%			Kidney & renal pelvis	22,660	3%
All Sites	856,370	100%	All Sites	878,980	100%		

Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	83,550	26%			Lung & bronchus	70,500	25%
Prostate	29,430	9%			Breast	40,920	14%
Colon & rectum	27,390	8%			Colon & rectum	23,240	8%
Pancreas	23,020	7%			Pancreas	21,310	7%
Liver & intrahepatic bile duct	20,540	6%			Ovary	14,070	5%
Leukemia	14,270	4%			Uterine corpus	11,350	4%
Esophagus	12,850	4%			Leukemia	10,100	4%
Urinary bladder	12,520	4%			Liver & intrahepatic bile duct	9,660	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,400	3%
Kidney & renal pelvis	10,010	3%			Brain & other nervous system	7,340	3%
All Sites	323,630	100%	All Sites	286,010	100%		

Vitamina D y el Riesgo de Cáncer de Próstata Fatal

- Alelos relacionados con el metabolismo de la vitamina D (cyp27a1 e, VDR) se asocian con el riesgo de cáncer de próstata fatal.

- Niveles vitamina D en el cuartil más alto reducen en un 57% el riesgo de cáncer de próstata mortal.

- AUTOR : Shui I, Mucci L, Giovannucci E y colaboradores
- TITULO ORIGINAL : Vitamin D-Related Genetic Variation, Plasma Vitamin D, and Risk of Lethal Prostate Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study
- CITA : Journal of the National Cancer Institute 104(9):690-699, May 2012

Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature

By: Giovannucci, E (Giovannucci, E)

JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE

El licopeno es el carotenoide más prevalente en la dieta occidental, y el más abundante en el suero humano.

Se encuentra fundamentalmente en los tomates y en sus derivados y tiene un importante poder antioxidante¹⁶.

Aunque los tomates son la principal fuente de licopeno, en el estudio de "Auckland sobre Próstata", el consumo de tomates crudos no se asoció con reducción en el riesgo de padecer cáncer de próstata. Sin embargo, muchos de los derivados del tomate como la salsa de espaguetis, sopa de tomate y salsa "Ketchup" son mejores fuentes de licopeno biodisponible que los tomates frescos²¹.

En un estudio con 14.000 varones "Adventistas del Séptimo día" con alta ingesta de tomates y derivados, se observó una reducción en el riesgo de padecer cáncer de próstata del 35%, y cáncer de próstata agresivo del 53%²².

En la actualidad el Instituto Nacional del Cáncer está llevando a cabo un estudio fase I, para tratar de comprender mejor el papel del licopeno como agente preventivo frente al cáncer de próstata²³.

Estudios celulares "in vitro", modelos animales y estudios epidemiológicos observacionales demuestran efecto con reducción de incidencia entre el 35-40%
Giovannucci J Nutr 2005, Etminan Cancer Epid Biomarker 2004 Sólo 2 estudios prospectivos previo a prostatectomía radical Kukuc 2002, Bowen 2002 NO hay estudios prospectivos controlados La salsa de tomate parece ser la forma más efectiva

J Natl Cancer Inst. 2014;106(2):djt430. Epub 2014 Jan 24.

BACKGROUND The role of lycopene in prostate cancer prevention remains controversial. We examined the associations between dietary lycopene intake and prostate cancer, paying particular attention to the influence of prostate-specific antigen screening, and evaluated tissue biomarkers in prostate cancers in relation to lycopene intake.

CONCLUSIONS Dietary intake of lycopene was associated with reduced risk of lethal prostate cancer and with a lesser degree of angiogenesis in the tumor. Because angiogenesis is a strong progression factor, an endpoint of lethal prostate cancer may be more relevant than an endpoint of indolent prostate cancer for lycopene in the era of highly prevalent prostate-specific antigen screening