

**Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**

Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Asociación Médica Argentina

Federación Argentina de Urología

Instituto de Oncología Angel H. Roffo

Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Sociedad Argentina de Urología

Las entidades científicas involucradas en el estudio y tratamiento de esta patología han concretado la elaboración de un Documento denominado Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata, que tiene por objetivo unificar los criterios con que se recomienda a los especialistas abordar a partir del presente esta frecuente afección.

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, las entidades participantes avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por todos los profesionales que se encuentran comprometidos en el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Próstata. Está previsto que las entidades participantes del Consenso realicen en forma periódica una revisión de lo acordado a fin de incorporar los permanentes avances que se producen en ese campo específico de la Medicina.

Asimismo se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.

Agosto 2016



CÁNCER DE PRÓSTATA

CAPÍTULO	TEMA	PÁGINA
	Índice	2
01	DIAGNÓSTICO	3
	Diagrama	8
02	ESTADIFICACIÓN	9
	Diagrama	11
03	CLASIFICACIÓN TNM	12
	Diagrama	13
	TRATAMIENTO	14
04	Cáncer de próstata localizado	14
05	Grupos de riesgo	16
	Opciones terapéuticas según comorbilidades y grupos de riesgo	17
06	Estadío T1. Sin comorbilidades significativas	18
	Diagrama	19
07	Estadío T1. Con comorbilidades significativas	20
	Diagrama	21
08	Estadío T2. Sin comorbilidades significativas	22
	Diagrama	23
09	Estadío T2. Con comorbilidades significativas	24
	Diagrama	25
10	ESTADÍO T3	26
	Diagrama	27
11	CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO	28
	TRATAMIENTO SISTÉMICO	28
	Diagrama	35
12	ANEXO DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES	36
	Diagrama	41
13	ANEXO PATOLOGÍA	42
	Diagrama: Patología	48
	Diagrama: Clasificación	49
14	ANEXO RADIOTERAPIA	50
	Diagrama	53
15	TRATAMIENTO HORMONAL. Indicaciones	
	Diagrama	54
16	TRATAMIENTO SISTÉMICO	
	Diagrama	55

CÁNCER DE PRÓSTATA**DIAGNÓSTICO**

Con relación al uso sistemático de las **campañas de detección** masiva organizada poblacional de cáncer de próstata (*screening*), por medio del uso rutinario del Antígeno Prostático Específico (PSA), se destacan las conclusiones de los *ensayos clínicos* ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, 163.243 pacientes), PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian trial, 76.693 pacientes) y los *estudios* USPSTF (US Preventive Services Task Force), Stokholm, Norrkoping, Quebec y Goteborg.

Se denomina **screening** a la detección pre-sintomática del cáncer de próstata (CaP) en pacientes que de otra manera no hubieran tenido ningún motivo para realizar una consulta médica.

Desde la introducción de los estudios de detección temprana (*screening*) del cáncer de próstata mediante el uso del PSA a fines de los años 80, se ha producido un aumento de la incidencia del 70% y una *reducción en la mortalidad* cercana al 40% para 2008, relativa a las cifras de 1990 en los Estados Unidos (EE. UU.). También se ha observado una disminución del 75% de las metástasis en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los estudios han fallado al tratar de relacionar la detección sistemática temprana por el uso del PSA y la reducción de la mortalidad. Más aún, estos resultados no se han podido extrapolar a otros países, por lo cual se recomienda prudencia en su evaluación.

No se recomienda el examen de detección temprana del cáncer de próstata (screening) poblacional organizado mediante PSA en los pacientes asintomáticos, por la posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento consecuente. **Sobrediagnóstico** se define como la detección de un cáncer de próstata que hubiera sido indetectable durante la vida del paciente en ausencia de *screening*. La posibilidad de sobrediagnóstico mediante el *screening* se estima entre el 23 y 42 % en EE. UU.

La intención de limitar el *screening*, de poblacional y masivo a oportunista e individualizado, no es eliminarlo, sino disminuir los riesgos de su uso. *El objetivo del screening debe ser reducir las complicaciones derivadas de la progresión del cáncer (calidad de vida) y reducir la mortalidad por cáncer. No aumentar la detección de más pacientes con cáncer.*

Los principales **instrumentos diagnósticos** se basan en el empleo del PSA y el tacto rectal (TR). El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de un **adenocarcinoma** en muestras de *biopsias* de próstata o en piezas quirúrgicas de adenomectomía o resección transuretral de próstata (RTUP). Como métodos que pueden contribuir a la obtención de las muestras para la biopsia, se encuentran la *ecografía transrectal* y hay trabajos que sugieren la utilidad de la *difusión con la resonancia magnética por imágenes* (resonancia magnética por imágenes [RMI] multiparamétrica, [RMmp] incluyendo secuencias convencionales T1 Y T2 y al menos dos mas funcionales , Difusión/ ADC y realce dinámico con contraste), en la localización de lesiones sospechosas luego de una biopsia negativa y ante la persistencia de un PSA elevado.

La detección temprana del cáncer de próstata mediante el examen urológico (TR) y análisis de PSA conlleva el *beneficio* de poder realizar un tratamiento también temprano y potencialmente curativo, pero la secuencia diagnóstica, con biopsia prostática para certificar el diagnóstico y las terapéuticas radicales subsiguientes (prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia), tienen *riesgos*

significativos y secuelas que afectan la calidad de vida.

Los riesgos son tanto psíquicos como físicos: La ansiedad por el posible resultado del PSA, las complicaciones de la biopsia y las secuelas prevalentes y permanentes de la prostatectomía radical o de la radioterapia.

Realizar el control cada 2 años en lugar de anual reduce los falsos positivos y los riesgos de sobrediagnóstico y sobretratamiento, conservando los beneficios de la detección temprana. Se considera que con un PSA de 1 o menos de 1 ng/ml en los pacientes jóvenes y de 3 o menos de 3 ng/ml en los pacientes mayores de 70 años, los mismos pueden ser controlados cada 2 o inclusive cada 4 años (nivel de evidencia B).

Secuencia diagnóstica (Diagrama 01) ¹

[1] Todos los pacientes SINTOMÁTICOS deben ser estudiados.

[2] De todos los pacientes ASINTOMÁTICOS que concurran a la consulta solicitando ser estudiados, [4] aquellos con edades de 40 a 49 años y con antecedentes familiares de riesgo (consanguíneos con cáncer de próstata), [5] los de 50 a 75 años y [6] los mayores de 75 años sin comorbilidades² significativas que limiten su expectativa de vida, [8] serán instruidos por el especialista sobre los riesgos y beneficios de realizar estudios de detección temprana del cáncer de próstata, con la finalidad de poder tomar una decisión compartida e informada médico-paciente (nivel de evidencia B). [3] No se recomienda la detección en los pacientes asintomáticos menores de 50 años de edad sin antecedentes familiares (nivel de evidencia C), por considerar que los riesgos superan a los beneficios, aunque existen evidencias de que obtener un PSA basal a una edad más temprana tiene un alto valor predictivo en el futuro. [7] No se recomienda la detección en los pacientes mayores de 75 años (nivel de evidencia C) con menos de 10 años de expectativa de vida por comorbilidades severas, por ser más perjudicial que beneficiosa. [6] Con una expectativa de vida superior a los 10 años, se les planteará los pros y los contras de la detección para llegar a una decisión informada.

A todos los pacientes que una vez adecuadamente informados soliciten la evaluación urológica, se les realizará [9] un tacto digital rectal y la determinación del PSA.

TACTO RECTAL REALIZADO POR EL URÓLOGO

En todos los ensayos clínicos y estudios analizados el PSA se utilizó como elemento primario de detección, considerando el tacto rectal como un elemento secundario de diagnóstico, al igual que otros marcadores o variantes de PSA.

Sin embargo, tanto el PSA como el TR realizado por el urólogo deben ser considerados elementos primarios para el diagnóstico. La mayor parte de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica y pueden detectarse mediante el TR cuando el volumen es de 0.2 cc o mayor.

[10] Si el TACTO RECTAL es SOSPECHOSO de neoplasia, [11] cualquiera sea el valor del PSA es indicación absoluta de [24] biopsia.

¹ [Los números entre corchetes son las referencias al algoritmo adjunto]

² Índice de comorbilidades de Charlson

[24]e debe realizar una BIOPSIA PROSTÁTICA transrectal ECODIRIGIDA (Ecografía Prostática Transrectal -USTR) y RANDOMIZADA, recomendándose realizar no menos de 12 TOMAS (Ver BIOPSIA).

[12] Si el TACTO RECTAL es NO SOSPECHOSO de neoplasia, [13] el curso a seguir depende del VALOR DEL PSA ajustado por EDAD, VELOCIDAD y VOLUMEN prostático.

PSA

El PSA es una proteína sérica afín a la calicreína, que se produce casi exclusivamente en las células epiteliales de la próstata.

Un *PSA elevado* no significa necesariamente la existencia de un cáncer de próstata, pudiendo estarlo por otras razones. El PSA tiene variaciones fisiológicas que pueden hacer fluctuar su valor hasta en un 20%, por edad, raza, Body Mass Index (BMI) y volumen prostático. Puede variar en presencia de hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis y otras afecciones no malignas. Por lo tanto, tiene especificidad de órgano y no sólo de cáncer.

El *valor de corte* para la sospecha de un cáncer de próstata ha sido consensuado en 4 ng/ml de manera estándar. La concentración de PSA sugiere que hay más probabilidades de que exista un CaP cuanto mayor es su aumento, no existiendo un límite estricto que indique la presencia de CaP o lo excluya. En otras palabras, un PSA elevado no significa necesariamente la presencia de un CaP. Cuanto más bajo es el PSA, menor es el riesgo de cáncer de próstata, pero no lo descarta. En realidad, *no hay ninguna cifra de PSA que garantice la ausencia de cáncer de próstata.*

Muchos estudios de PSA son normales, y algunos elevados son *falsos positivos*. Valores de corte de 2.5 a 4 ng/ml tienen un 80% de falsos positivos. A pesar de este hecho, de cada 1.000 pacientes, 100 a 120 (10-12%) pueden presentar un PSA elevado y el 90% de ellos será biopsiado (según el valor de corte utilizado en estos estudios) y de aquellos con biopsia positiva una mayoría será tratado (posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento de neoplasias indolentes). Pacientes con valores de PSA basal de 1 ng/ml o menor, seguidos durante 25 años, han tenido una incidencia de metástasis del 0.5% y una mortalidad del 0.2% por CaP.

Como elemento para facilitar al paciente la comprensión del tema, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) tiene un instrumento de ayuda donde le plantea las siguientes observaciones:

Deben sopesarse los beneficios frente a los riesgos de la detección, que puede tener un profundo impacto en la vida del paciente.

El principal *beneficio* para algunos pacientes es la detección y tratamiento temprano de cánceres de próstata agresivos, cuando el tratamiento es más efectivo.

El principal *riesgo* para algunos pacientes es que la detección puede llevar a más estudios invasivos y tratamientos, con efectos secundarios que podrían haber sido innecesarios. Esto es debido a que algunos cánceres de próstata detectados no provocarán problemas durante todo el curso de vida del paciente.

Si el PSA está elevado por encima de los valores estándar, luego de confirmar los valores de laboratorio, deberán tenerse en cuenta otros factores, como edad, historia familiar, raza y síntomas urinarios, para indicar una biopsia de próstata, y si esta fuera positiva para cáncer de próstata, enfrentar posibles tratamientos y sus consecuencias.

[14] Si el PSA es igual o menor a 1 ng/ml, [15] se considera que el paciente puede ser CONTROLADO CADA 2 AÑOS con Tacto Rectal y PSA.

Si [16] el PSA se encuentra entre 1 y 4 ng/ml, [17] el paciente es CONTROLADO ANUALMENTE con TR y PSA.

[18] Si el PSA se encuentra ENTRE 4 y 10 ng/ml, [19] se recomienda obtener el ÍNDICE DE PSA (PSA libre sobre PSA total x 100), a fin de disminuir la indicación de biopsias.

El *cociente PSA libre/total* (PSA l/t), es un concepto empleado en la práctica clínica para intentar diferenciar entre CaP y HPB, que tiene indicación cuando los valores de PSA están entre 4 y 10 ng/ml y el TR es negativo. Tiene como objetivo estratificar el riesgo de CaP en esos pacientes. Está basado en los resultados de un grupo prospectivo multicéntrico que identificó CaP en la biopsia de del 56% de los hombres con coeficiente PSA l/t menor a 0.10, pero sólo en el 8% cuando ese coeficiente era mayor a 0.25. Los estudios subsiguientes sugieren un valor de corte menor a 0.18 para indicar una biopsia, y se lo toma como herramienta para limitar la realización de biopsias en forma innecesaria. Este valor no descarta la posibilidad de que exista un CaP, por lo que estos pacientes deberán ser controlados semestralmente.

[20] Si el índice es IGUAL o MAYOR a 18%, [21] es conveniente que el paciente sea CONTROLADO cada 6 meses con TR y PSA.

BIOPSIA PROSTÁTICA

El hallazgo de un primer valor anormal de PSA no debería conllevar la indicación de una biopsia inmediata. En caso de no existir sospecha clínica, se recomienda *confirmar el valor del PSA* al cabo de 4 a 6 semanas, habiendo descartado previamente otras patologías que pudieran haberlo alterado (infección urinaria, litiasis vesical, sondaje, etc.). El valor predictivo positivo de una biopsia indicada por un PSA elevado es bajo, menor al 30%. En realidad, *no hay ningún valor de PSA que nos indique con certeza la necesidad de realizar una biopsia de próstata.*

La *necesidad de una biopsia* de próstata se determina en función de un PSA elevado, teniendo en cuenta las consideraciones realizadas (ver PSA), un TR sospechoso o ambos.

La biopsia de próstata es un procedimiento seguro, pero no está exento de potenciales *complicaciones*, pudiendo ocasionar hematuria, hemospermia, proctorragia, retención urinaria, fiebre, e infección severa con potencial sepsis en algunos pacientes. Por tal motivo, deberá tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes (índice de comorbilidad de Charlson) y las eventuales consecuencias terapéuticas.

El *beneficio* de la biopsia es la posibilidad de descartar un cáncer de próstata o identificar uno de alto riesgo.

La *inseguridad* que puede generar el resultado de la biopsia es la identificación de un cáncer de próstata de bajo riesgo, que probablemente no ocasione problemas de salud durante todo el curso de la vida. No todos los cánceres de bajo riesgo deben ser automáticamente tratados y la vigilancia activa puede ser una opción razonable, aunque su valor definitivo aún no ha sido demostrado.

Por estas razones, los riesgos propios del procedimiento y la posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento, es que se recomienda en los pacientes mayores de 75 años utilizar valores más altos (10 ng/ml) como disparadores de la indicación de la biopsia.

[23] Si el índice es MENOR a 18%, se indica [24] una BIOPSIA prostática transrectal, ECODIRIGIDA (Ecografía prostática transrectal, USTR³) y RANDOMIZADA, recomendándose realizar no menos de 12 TOMAS.

³ El abordaje transrectal bajo control ecográfico es el preferido para la punción-biopsia prostática, aunque las tasas de detección de CaP son similares a las obtenidas por vía perineal (NE: 1b)

[30] Si el PSA es MAYOR a 10 ng/ml, se realiza siempre [24] una BIOPSIA transrectal ECODIRIGIDA y RANDOMIZADA, recomendándose realizar no menos de 12 TOMAS.

[10] Si el TACTO RECTAL es SOSPECHOSO de neoplasia, [11] cualquiera sea el valor del PSA se debe realizar, [24] una BIOPSIA PROSTÁTICA transrectal ECODIRIGIDA y RANDOMIZADA, recomendándose realizar no menos de 12 TOMAS.

[25] Si el *resultado de la biopsia* es POSITIVO para CaP, [26] el paciente se ESTADIFICA a los fines de determinar la extensión de la enfermedad.

[27] Si el resultado de la biopsia es SOSPECHOSO de neoplasia, Proliferación Microacinar Atípica (ASAP), o Neoplasia Intraepitelial (PIN) de alto grado multifocal, se recomienda realizar una NUEVA BIOPSIA a los 6 meses a criterio del especialista (*vigilancia activa -VA*).

[29] Si el resultado de la biopsia es NEGATIVO, [21] el paciente es CONTROLADO cada 6 meses con TR y PSA.

Ante una *primera biopsia negativa*, con no menos de 12 tomas, y *si el PSA continúa elevado*, se indicará una *segunda biopsia a los 6 meses*.

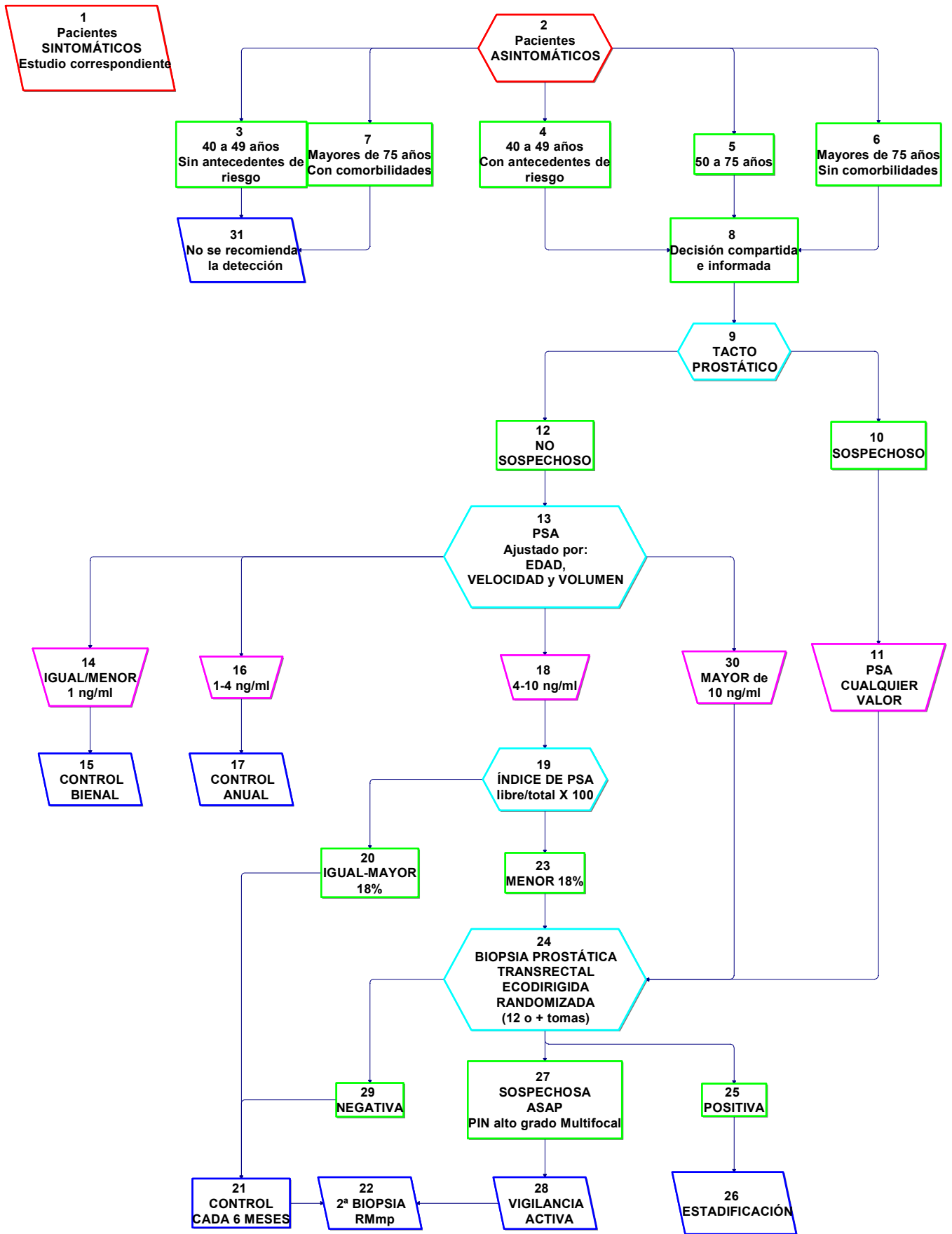
[22] Esta *segunda biopsia*, será preferentemente guiada por RMmp, si se dispone de la tecnología necesaria, o en su defecto a saturación (24 a 28 tomas). La RMmp es un predictor independiente para positividad en una segunda biopsia, principalmente en próstatas de menor volumen (Anexo diagnóstico por imágenes, 12).

El uso de la RTUP diagnóstica luego de una primera biopsia negativa, en lugar de repetirla, tiene un índice de detección no superior al 8%, por lo que no se recomienda este procedimiento para la detección de cáncer de próstata (NE: 2a)

En resumen, en la *ecuación riesgo beneficio de la detección temprana del cáncer de próstata*, deben tenerse en cuenta:

- La edad del paciente y sus preferencias, el PSA basal y las comorbilidades serias que puedan afectar su EXPECTATIVA DE VIDA.
- Lograr obtener una DECISIÓN COMPARTIDA e informada médico-paciente, en conocimiento de los riesgos y beneficios de los estudios de detección del cáncer de próstata.
- PROLONGAR LOS PLAZOS DE DETECCIÓN a fin de disminuir los falsos positivos y el riesgo de indicar biopsias innecesarias.
- DISMINUIR LA INDICACIÓN DE LAS BIOPSIAS, identificando los casos particulares para elegir la cifra de PSA disparadora de la decisión.
- DESCONECTAR EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA DEL TRATAMIENTO INMEDIATO en los casos de bajo riesgo, especialmente en pacientes mayores y/o con comorbilidades significativas.
- Posibilidad de OBSERVACIÓN en ese grupo de pacientes.

01
CÁNCER DE PRÓSTATA
DIAGNÓSTICO



02 CÁNCER DE PRÓSTATA ESTADIFICACIÓN

La *estadificación* intenta determinar en qué etapa de su historia natural se encuentra el tumor de próstata cuando es diagnosticado, ya que ello permitirá presentarle al paciente las distintas *alternativas terapéuticas* de acuerdo a la etapa evolutiva en que se encuentre el tumor.

A tal efecto, se recomienda el uso del sistema de estadificación *TNM modificado en el 2010* (Capítulo 03).

Secuencia de estudios de estadificación (Diagrama 2):

[1] Una vez confirmado el DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA DE LA PRÓSTATA, [2] El paciente se ESTADIFICA, determinando las características [3] del TUMOR PRIMARIO (T), y [5] la presencia de GANGLIOS patológicos (N) o la existencia de METÁSTASIS (M), óseas o viscerales.

[3] **ESTADIFICACIÓN LOCAL (T)**, [4] mediante el **TR** y opcionalmente **RMmp**, si se dispone de la tecnología necesaria y se prevé la conservación de las bandeletas neurovasculares.

ESTADIFICACIÓN DEL T

Es, quizás, el que mayores implicancias posee sobre la decisión terapéutica, ya que debe distinguir entre una enfermedad intracapsular (T1-T2) y una extracapsular (T3- T4).

El método más comúnmente empleado es el **TR**, que tiende a subestimar la extensión tumoral y se correlaciona en menos del 50% de los casos con el estudio anatomopatológico del tumor. Sin embargo, es adecuado para la mayoría de los casos. Son muy pocos los que requerirán una estadificación más precisa. Los valores de PSA y la gradación tumoral sólo se emplean como factores pronósticos y son muy poco útiles para establecer el T.

La **USTR** no fue más precisa que el **TR** para predecir la enfermedad limitada al órgano en varios estudios extensos y multicéntricos. Esto, sumado a que el sólo el 60% de los tumores son visibles y a la gran variabilidad operativa, lo hace un instrumento poco eficiente para valorar el T.

Un aspecto importante es el *número de biopsias comprometido* por el tumor y el *porcentaje de compromiso* de cada cilindro, que han sido los *factores predictivos* de más peso para prever la extensión extracapsular. La Tomografía Computada (ECO o ultrasonografía -US) y la Resonancia Magnética por Imágenes (RMI) convencional no han demostrado ser lo suficientemente fiables para determinar la invasión local del tumor, por lo que no se las aconseja con este fin. La Resonancia Magnética Multiparamétrica (**RMmp**), incluyendo secuencias convencionales T1 Y T2 y al menos dos más funcionales , Difusión/ ADC y realce dinámico con contraste ha mejorado notablemente las imágenes de la glándula prostática para la valoración de la extensión local del tumor (ver anexo diagnóstico por imágenes, 12).

[5] ESTADIFICACIÓN SISTÉMICA.

ESTADIFICACIÓN DEL N

Tiene por objetivo evaluar el *compromiso ganglionar* pelviano o retroperitoneal. Los resultados actuales indican que [9], [11] la **TC** y la **RMI** tienen una tasa de detección de metástasis ganglionares pelvianas muy similar, con un leve predominio de la **TC** (NE: 2a), si bien se plantea que la **RM** de cuerpo entero podría ser de utilidad para valorar en su solo paso metástasis ganglionares y óseas en pacientes de alto riesgo.

Se ha investigado el uso de la *gammagrafía*, y la *Tomografía por Emisión de Positrones* -Tomografía Computada (PET/CT, por sus iniciales en inglés) pero los resultados no han sido muy alentadores.

Particularmente el PET empleando C-11 y 18 Fluor Colina ha mostrado alta especificidad para demostrar compromiso ganglionar, pero la baja sensibilidad continúa siendo un obstáculo, especialmente con niveles

de PSA bajos.

Se han empleado *nomogramas* para poder predecir qué pacientes tendrían mayores posibilidades de compromiso ganglionar, con la *combinación de factores clínicos (Score de Gleason, PSA y T clínico)* pero son de poco valor para el paciente individual.

El método de referencia para la estadificación del N sigue siendo la *linfadenectomía quirúrgica ampliada*, ya sea abierta o laparoscópica.

ESTADIFICACIÓN DEL M

El esqueleto axial se encuentra afectado en más del 85 % de los pacientes fallecidos por cáncer prostático.

El estudio de elección para la valoración del esqueleto es [12] el *centellograma óseo*.

La [9], [11] *TC de tórax, TC o RMI de abdomen*, y la *ECO* son métodos útiles para valorar posibles metástasis a tejidos blandos sólo si clínicamente existe una sospecha.

Existen estudios que han demostrado que el *PET/CT* con fluoruro 18 es muy sensible y específico para metástasis óseas. Con niveles de PSA mayores a 20 ng/ml con riesgo alto de metástasis (MTTS) a distancia y estudios previos negativos, la sensibilidad y especificidad del método es mayor, especialmente para MTTS óseas. El *PET/CT (COLINA)* incluye la TC con buena sensibilidad y especificidad para metástasis ganglionares y el PET, que para metástasis óseas continúa resultando más efectivo que los métodos tradicionales disponibles en nuestro país. Cuando la sospecha sea alta, se justificaría recurrir al *PET /CT (COLINA)* antes de definir el tratamiento.

ESTUDIOS POR IMÁGENES (Ver anexo de diagnóstico por imágenes, 12)

De acuerdo a los **GRUPOS DE RIESGO, TR, PSA inicial y SCORE DE GLEASON**, se solicitarán los estudios por imágenes recomendables.

CÁNCER DE PRÓSTATA					
GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO			CLASIFICACIÓN ISUP		
RIESGO	TNM	PSA	SCORE DE GLEASON		GRUPO PRONÓSTICO
Bajo	T1a-T2a	<10	6	(3+3)	1
Intermedio	T2b	10-20	7	(3+4)	2
			7	(4+3)	3
Alto	T2c	>20	8	(4+4) (3+5) (5+3)	4
	T3 T4		9-10	(4+5) (5+4) (5+5)	5

[6] GRUPO DE RIESGO BAJO

[7] La obtención de imágenes adicionales es *opcional*.

[8] GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO

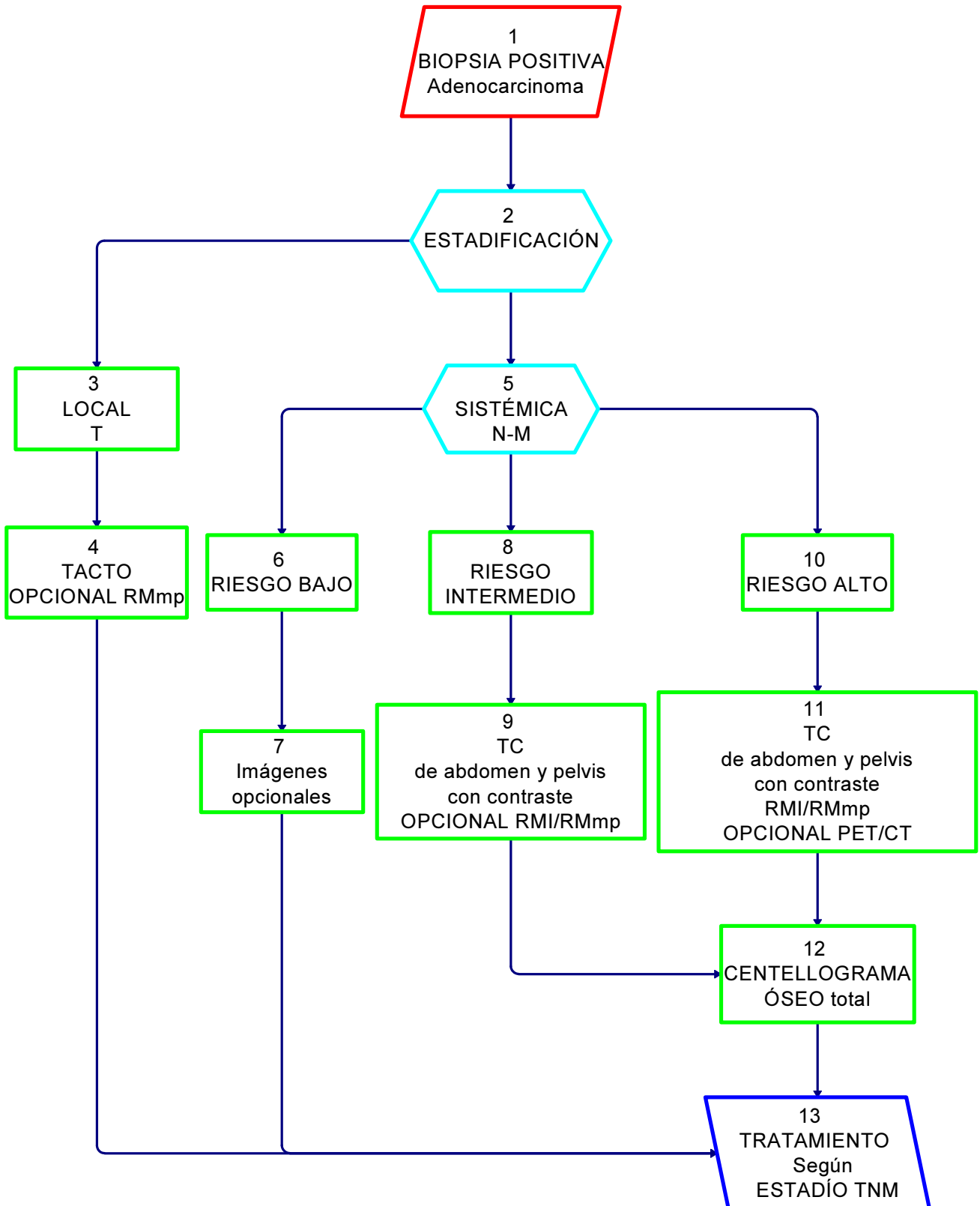
[9] **TC** de abdomen y pelvis con contraste, *opcionalmente RMI/RMmp* (si se dispone de la tecnología necesaria) y [12] un **CENTELLOGRAMA ÓSEO TOTAL**.

[10] GRUPO DE RIESGO ALTO

[11] **TC** de abdomen y pelvis con contraste, **RMI, RMmp** (si se dispone de la tecnología necesaria), *opcionalmente PET/CT*, si los estudios previos hubieran sido negativos, especialmente en pacientes con PSA muy elevado y [12] un **CENTELLOGRAMA ÓSEO TOTAL**.

Completados los estudios, se dispondrá de los elementos diagnósticos necesarios para proponer las *alternativas terapéuticas* según [13] el **ESTADÍO** de la enfermedad de acuerdo a la **CLASIFICACIÓN TNM**.

02
CÁNCER DE PRÓSTATA
ESTADIFICACIÓN



03
CÁNCER DE PRÓSTATA
ESTADIFICACIÓN
CLASIFICACIÓN TNM 2010

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

- TX: Tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- T1: Tumor clínicamente no aparente, no palpable, ni visible mediante imágenes
 - T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en \leq 5% del tejido resecado
 - T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en \geq 5% del tejido resecado
 - T1c: Tumor identificado por biopsia de aguja (por ejemplo, a causa de PSA elevado)
- T2: Tumor confinado dentro de la próstata¹
 - T2a: El tumor afecta \leq 50% de un lóbulo
 - T2b: El tumor afecta \geq 50% de un lóbulo pero no ambos lóbulos
 - T2c: El tumor afecta ambos lóbulos
- T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática²
 - T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
 - T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
- T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis

Ganglios linfáticos regionales (N)

- Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis misma, que esencialmente son los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Incluyen los siguientes grupos (la lateralidad no afecta la clasificación N): pélvico (sin especificar [NOS -not otherwise specified]), hipogástrico, obturador, ilíaco (por ejemplo, interno, externo o NOS) y sacro (lateral, presacro, el promontorio, o NOS). Los ganglios linfáticos distantes están fuera de los confines de la pelvis verdadera. Ellos pueden visualizarse con imágenes usando ecografía, TAC, IRM, o linfangiografía e incluyen: ganglios aórticos (paraaórticos, periaórticos o lumbares), ilíaco común, inguinal (profundo), inguinal superficial (femoral), supraclavicular, cervical, escaleno y retroperitoneal (NOS). A pesar que la adenopatía se puede visualizar ocasionalmente debido a un cambio de estadificación relacionado con el "screening" de PSA, se va a encontrar que muy pocos pacientes van a presentar una enfermedad nodal, de manera que los resultados falso-positivos y falso-negativos son comunes cuando se utilizan las pruebas de imágenes. En lugar de las imágenes, generalmente se utilizan cuadros de riesgo para determinar el riesgo de un paciente de presentar compromiso ganglionar. La implicación de ganglios linfáticos distantes se clasifica como M1a.
- NX: Ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados
- N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional
- N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Metástasis a distancia (M)³

- MX: Metástasis a distancia que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia
 - M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
 - M1b: Hueso(s)
 - M1c: Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin esta

Grado histopatológico (G) en la pieza operatoria

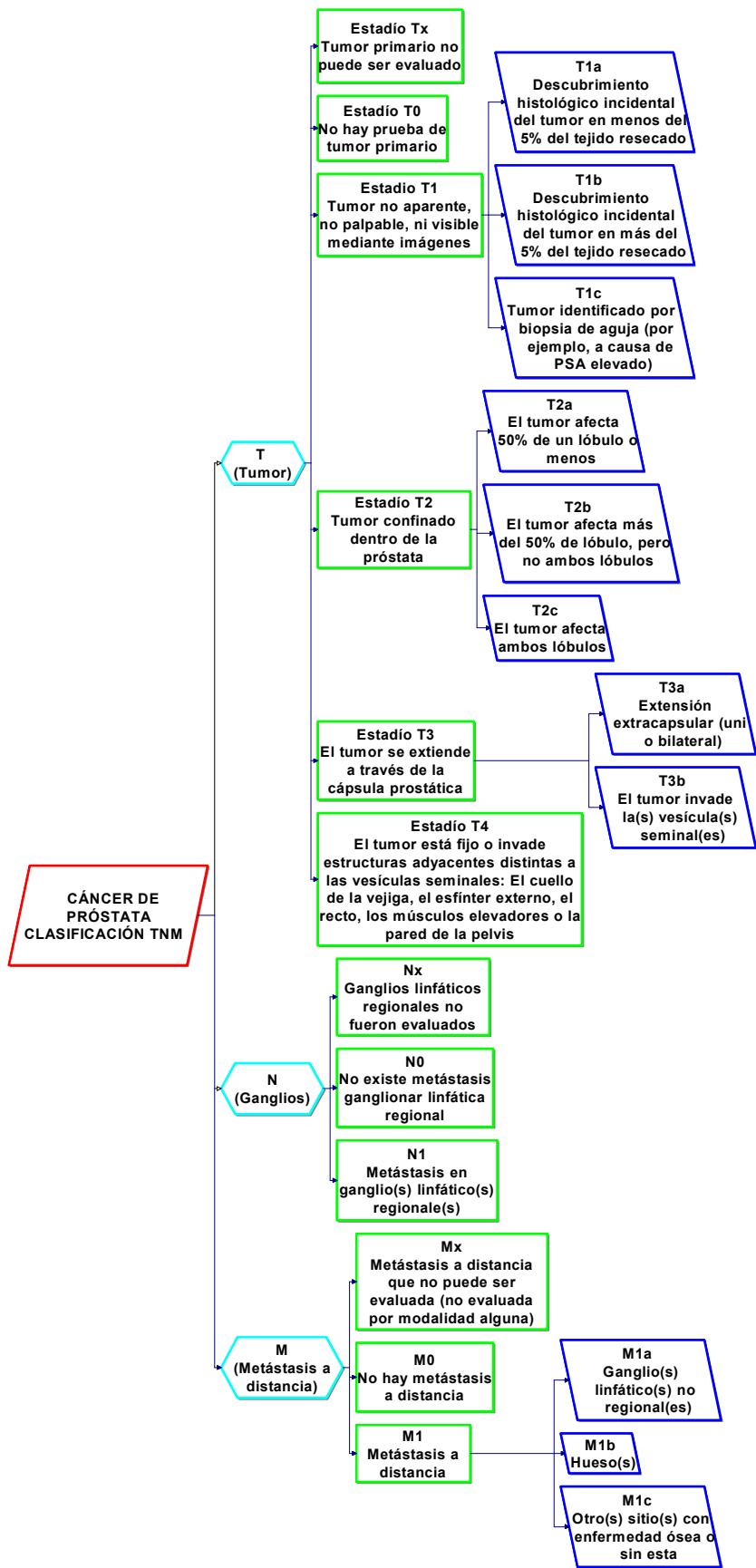
- Gleason X: El Score de Gleason no puede evaluarse
- Gleason \leq 6: Bien diferenciado (anaplasia leve)
- Gleason 7: Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada)
- Gleason 8–10: Pobremente diferenciado o no diferenciado (anaplasia marcada)

¹ El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o confiablemente visible por imágenes de resonancia magnética es clasificado como T1c.

² Invasión al ápice prostático o a la cápsula prostática (pero no más allá), no está clasificada como T3, pero sí como T2.

³ Cuando está presente más de un lugar de metástasis, se usa la categoría más adelantada (pM1c).

03
CÁNCER DE PRÓSTATA
CLASIFICACIÓN TNM
 American Joint Committee on Cancer.:
 AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-468-316



CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO**TRATAMIENTO**

Ante una *biopsia positiva para ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA*, y luego de la *ESTADIFICACIÓN* para determinar la condición de *ENFERMEDAD LOCALIZADA*, se enfrentarán nuevas decisiones por parte del médico y del paciente, por lo cual se recomienda *discutir todos los tratamientos* de acuerdo a su grado de riesgo y las comorbilidades del paciente:

Alternativas terapéuticas:

TRATAMIENTO RADICAL, que puede salvar la vida en algunos casos.

RADIOTERAPIA

Ya sea EXTERNA o INTERSTICIAL (braquiterapia) (Ver Anexo de Radioterapia, 14)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

PROSTATECTOMÍA RADICAL (PR):

Consiste en la extirpación completa de la glándula prostática y de las vesículas seminales. El *objetivo* de esta cirugía es la resección completa de la enfermedad, preservando la continencia urinaria y, en casos selectos, la potencia sexual. Está indicada generalmente en pacientes que se presentan con una *enfermedad localizada* y que tienen una *buena expectativa de vida (mayor a 10 años)*, sin comorbilidades que contraindiquen la cirugía. También está indicada en pacientes seleccionados, que presentan una *recurrencia* luego de un tratamiento con radioterapia externa o braquiterapia, siendo esta cirugía considerada “de *rescate*”. Hasta el presente, la prostatectomía radical es el único tratamiento para el cáncer localizado de la próstata, que ha demostrado en un estudio prospectivo randomizado, mejorar la supervivencia global y específica por cáncer, respecto de la observación. El estudio *Scandinavian Prostate Cancer Group Study (SPCG-4)*, con un seguimiento de 23,2 años, concluye que la prostatectomía radical se relaciona a una *disminución del riesgo de muerte*, siendo el riesgo relativo (RR) a 18 años de 0.71 (95% CI, 0.59-0.86), y a una disminución del riesgo de muerte específico por cáncer (RR = 0.56; 95% CI, 0.41-0.77). El beneficio fue mayor para los pacientes menores de 65 años (RR, 0.45) y en aquellos con un tumor de riesgo intermedio (RR, 0.38).

En pacientes mayores, redujo el riesgo de metástasis (RR, 0.38). El número de pacientes que es necesario tratar para prevenir una muerte (NNT) fue, con un seguimiento de 18 años, de 8. El NNT desciende a 4 si se toman en cuenta los pacientes menores de 65 años.

Actualmente la prostatectomía radical puede realizarse por *cirugía abierta*, por la vía *laparoscópica* o por *laparoscopia asistida por robot*. No se han establecido diferencias significativas respecto de los resultados oncológicos y funcionales de las distintas técnicas.

LINFADENECTOMÍA PÉLVICA:

Se recomienda realizar una *linfadenectomía pélvica* junto a la prostatectomía radical, en aquellos pacientes en que las características clínicas preoperatorias del tumor sugieran una *probabilidad mayor del 2-5% de ganglios positivos*. A tal fin se pueden utilizar distintos *nomogramas* que pueden brindarnos dicha información.

La posibilidad de detectar enfermedad ganglionar es el doble si se realiza una linfadenectomía *ampliada*, por lo cual se la recomienda. La misma incluye realizar la extirpación de todo tejido perivascular ilíaco interno y externo, de la fosa ilioobturatriz, con límite distal en el ligamento de Cooper y proximal en el entrecruzamiento del uréter con los vasos ilíacos.

TRATAMIENTO NO NECESARIO, por tratarse de un *cáncer de bajo riesgo* que nunca comprometerá la vida, y las consecuencias negativas (sobrediagnóstico y sobretratamiento), por lo que se recomienda no atar automáticamente el tratamiento inmediato al diagnóstico de cáncer de próstata, sin analizar previamente los beneficios y riesgos para cada caso en particular.

**CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO
GRUPOS DE RIESGO
MODELOS PROSPECTIVOS**

Se han propuesto diversos *modelos prospectivos* de la posible evolución del cáncer de próstata localizado en los pacientes sometidos a tratamientos radicales (prostatectomía radical o radioterapia), en un intento de diferenciar y seleccionar los tumores de alto riesgo de los que no lo son.

Estos modelos se construyen a partir de evidenciar la *asociación* entre un factor pronóstico y el evento, sin que por ello sea considerado una *causalidad*.

Uno de los modelos más utilizado por su buena correlación entre las variables pronósticas consideradas y los resultados obtenidos, es el de D'Amico y col., desde su publicación en JAMA en 1998.

Tratando de optimizar los grupos pronósticos, actualmente se pueden considerar otras variables, como el diagnóstico del T mediante la RMmp, y los grupos pronósticos de la ISUP.

La *RMmp* ha demostrado ser mucho más exacta que el tacto rectal en la estadificación del T, pudiendo diferenciar correctamente el T2, T3a y T3b, con una buena correlación con la sobrevida libre de recaída bioquímica (SLRB) a 5 y 10 años (R. Algarra y col., Actas Urol Esp, 2016).

La *nueva clasificación del cáncer de próstata de la International Society of Urological Pathology (ISUP)*, aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016, permite una estratificación más precisa que el sistema actual, sobre todo del grupo de riesgo intermedio Gleason 3+4 vs 4+3. Tiene buena correlación con el pronóstico y también con el índice de márgenes positivos en pacientes sometidos a prostatectomía radical.

Resta comprobar si un modelo resulta clínicamente útil en nuestra práctica asistencial, es decir si los factores pronósticos propuestos suponen una mejoría en nuestra toma de decisiones sobre los pacientes.

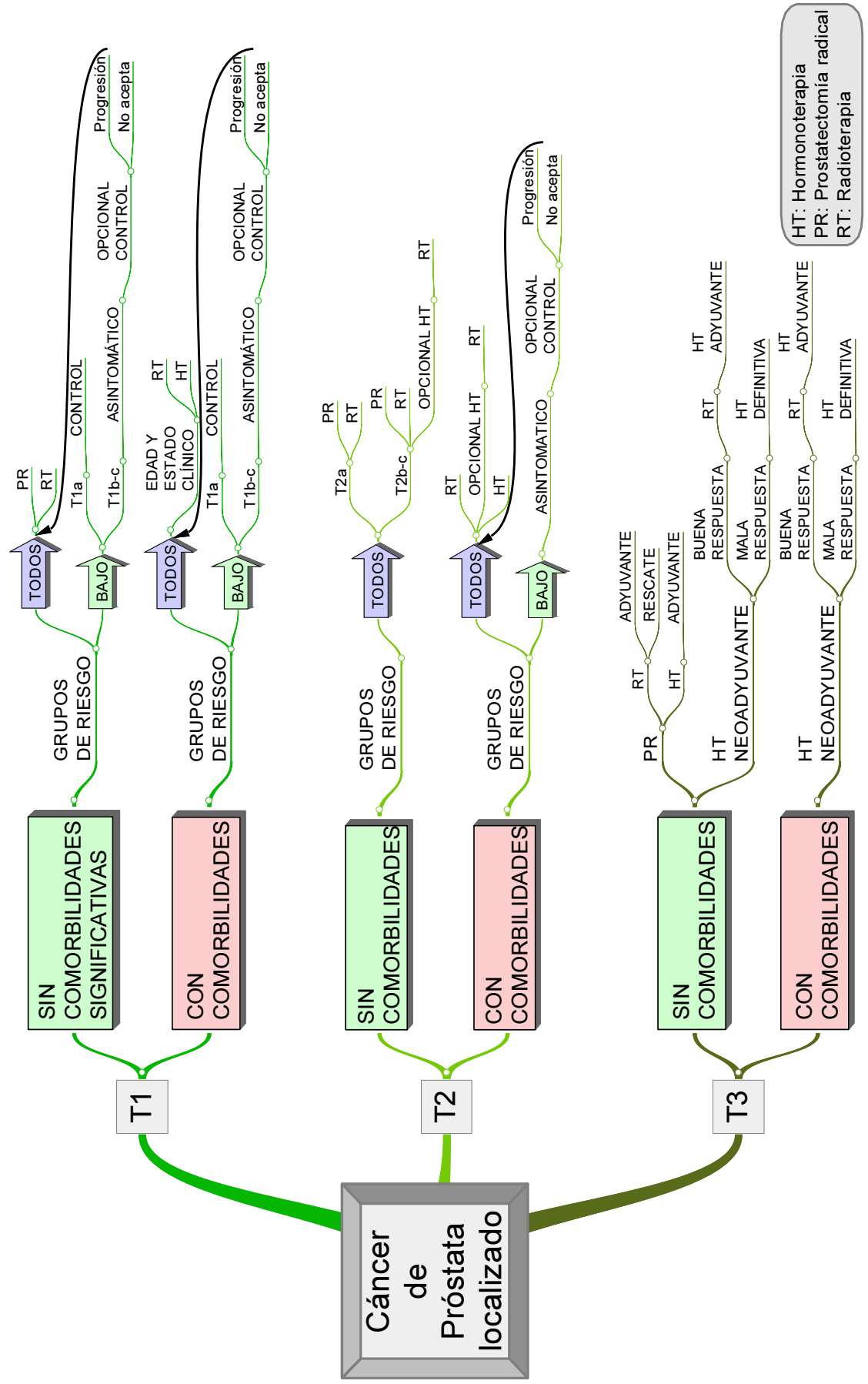
Algunos autores consideran que demasiado refinamiento en nuestros criterios puede llevar a la inconsistencia, si no aportan nada clínicamente significativo en la práctica diaria, por su escasa influencia sobre las decisiones terapéuticas, pero que *sí se debe poner especial atención en la presencia del PATRÓN 4*.

En los capítulos de diagnóstico y tratamiento, ya hemos fundamentado el USO DE LA RMmp.

Se agregan los nuevos GRUPOS PRONÓSTICOS ISUP a la tabla de GRUPOS DE RIESGO de D'Amico, con la finalidad de intentar optimizar nuestras decisiones terapéuticas y proporcionar al paciente una mejor información sobre su posible evolución, en el contexto de tratamientos similares.

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (NO MO)						
GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO			CLASIFICACIÓN ISUP			
RIESGO	TNM	PSA	SCORE DE GLEASON		GRUPO PRONÓSTICO	ÍNDICE DE SOBREVIDA LIBRE DE RECAÍDA BIOQUÍMICA A 5 AÑOS %
Bajo	T1a-T2a	<10	6	(3+3)	1	96
Intermedio	T2b	10-20	7	(3+4)	2	88
			7	(4+3)	3	63
Alto	T2c	>20	8	(4+4) (3+5) (5+3)	4	48
	T3 T4		9-10	(4+5) (5+4) (5+5)	5	26

OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN COMORBILIDADES Y GRUPOS DE RIESGO



06
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a la *existencia o no de COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS*, estimadas por *patologías asociadas* y por la *edad*, que puedan afectar la *expectativa de vida* del paciente, y según el *GRUPO DE RIESGO* al que pertenezca, se considera (Diagrama 06):

[1] **ESTADÍO T1, SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que puedan afectar la expectativa de vida (*mayor a 10 años*):

[2] En el **ESTADÍO T1a**, [3] se realiza solamente **VIGILANCIA ACTIVA** con TR y PSA cada 6 meses.

[4] En los **ESTADÍOS T1b y T1c**, [5] se evaluará el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenece.

[6] [16] **TODOS LOS GRUPOS DE RIESGO: Tratamiento radical.**

[17] Se ofrecerá al paciente el **TRATAMIENTO RADICAL**, ya sea la PROSTATECTOMÍA RADICAL o la RADIOTERAPIA.

PROSTATECTOMÍA RADICAL: Cirugía *abierta, laparoscópica o robótica*. Ninguna de las técnicas ha demostrado superioridad funcional ni oncológica, por lo que se puede optar por cualquiera de ellas.

RADIOTERAPIA: Ya sea EXTERNA \geq a 7800 cGy (centigray), intensidad modulada (IMRT), o guiada por imágenes (IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia).

[6] **GRUPO DE RIESGO BAJO: Vigilancia activa, tratamiento radical.**

VIGILANCIA ACTIVA

[7] OPCIONALMENTE, si el paciente se encuentra [8] ASINTOMÁTICO en lo referente a su enfermedad prostática, [9] se *DISCUTE* con el mismo la posibilidad de CONTROL sin tratamiento.

[10] Si el paciente *ACEPTA* el control, [11] queda en VIGILANCIA ACTIVA, pudiendo diferirse el tratamiento inicial.

TRATAMIENTO RADICAL

[12] Si el PSA supera los 10 ng/ml, o [13] en las *REBIOPSIAS* prostáticas, realizadas según el criterio del especialista, [14] el SCORE de *GLEASON* fuera mayor a 6, o [15] si el paciente *NO ACEPTA* el control, [17] se realizará TRATAMIENTO RADICAL ya sea la PROSTATECTOMÍA RADICAL o la RADIOTERAPIA, ya sea EXTERNA (IMRT/IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia).

PROGRESIÓN LOCAL

Se considera progresión local después de los tratamientos radicales a la recaída bioquímica del PSA en pacientes en los que no se ha demostrado progresión a distancia mediante estudios por imágenes (Centellograma óseo, TC, RM, PET-CT).

El nivel de PSA para la definición de fracaso del tratamiento difiere entre PR y RT:

El consenso internacional define el cáncer recurrente *después de la PR* en dos aumentos consecutivos de PSA $> 0,2$ ng / ml. Otros han argumentado a favor de un corte más alto, de 0,4 ng / ml en pacientes con alto riesgo de progresión clínica. Sin embargo, la supervivencia es mejorada por el tratamiento de radioterapia adyuvante temprana después de la PR, antes que el PSA alcance un valor $> 0,2$ ng / ml.

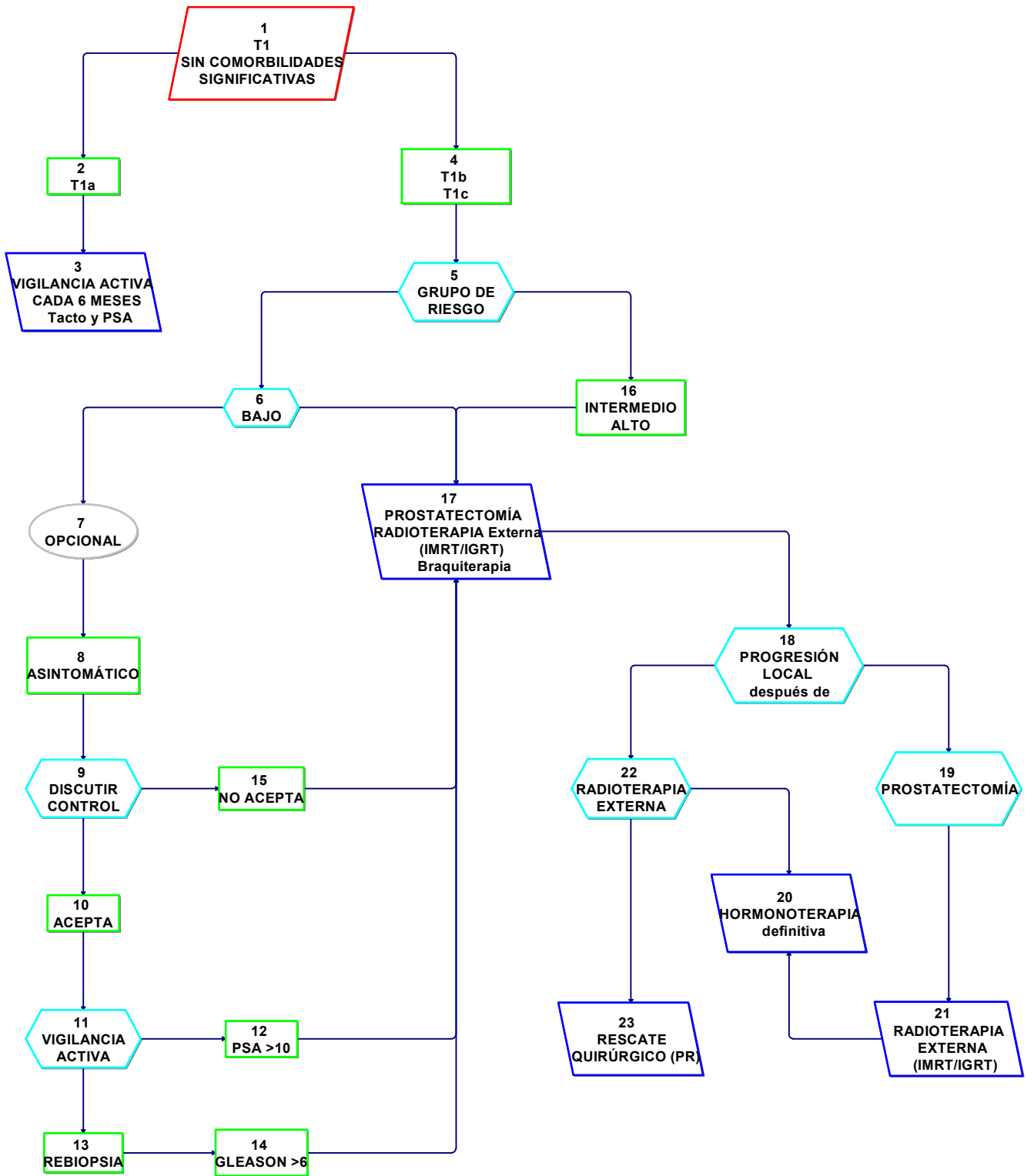
En la conferencia de consenso RTOG-ASTRO 2006, se propuso una nueva definición del fracaso *después de la radiación* para establecer una mejor correlación entre la definición y el resultado clínico, un aumento de 2 ng / ml por encima del nadir del PSA post-tratamiento. Se aplica a los pacientes con o sin HT.

[18] Si existiera **PROGRESIÓN LOCAL:**

[19] Después de la PROSTATECTOMÍA RADICAL, podrá indicarse [21] la RADIOTERAPIA EXTERNA (IMRT/IGRT).

[22] Después de la RADIOTERAPIA, podrá evaluarse [23] el RESCATE QUIRÚRGICO (prostatectomía radical), o [20] la HORMONOTERAPIA definitiva (castración química o quirúrgica).

06
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



07
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a la *existencia o no de COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS*, estimadas por *patologías asociadas* y por la *edad*, que puedan afectar la *expectativa de vida* del paciente, y según el *GRUPO DE RIESGO* al que pertenezca, se considera (Diagrama 07):

[1] ESTADÍO T1, CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS que puedan afectar la expectativa de vida (*menor a 10 años*).

[2] En el **ESTADÍO T1a**, **[3]** se realiza solamente **VIGILANCIA ACTIVA** con TR y PSA cada 6 meses.

[4] En los **ESTADÍOS T1b y T1c**, **[5]** se evaluará el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenece.

[6] [18] TODOS LOS GRUPOS DE RIESGO: Radioterapia, hormonoterapia.

[14] Se realizará TRATAMIENTO teniendo en cuenta la **EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, optando por **[16]** la **RADIOTERAPIA** o **[15]** la **HORMONOTERAPIA**.

[16] RADIOTERAPIA: Ya sea **EXTERNA (IMRT/IGRT)**, o **INTERSTICIAL (braquiterapia)**.

[15] HORMONOTERAPIA: En pacientes en malas condiciones clínicas o volumen prostático inadecuado o persistencia de obstrucción urinaria infravesical prostática.

[6] GRUPO DE RIESGO BAJO: Vigilancia activa, radioterapia, hormonoterapia.

VIGILANCIA ACTIVA:

[7] OPCIONALMENTE, si el paciente se encuentra **[8] ASINTOMÁTICO** en lo referente a su enfermedad prostática, **[9]** se **DISCUTE** con el mismo la posibilidad de **CONTROL** sin tratamiento.

[10] Si el paciente ACEPTA el control, **[11]** queda en **VIGILANCIA ACTIVA**, pudiendo diferirse el tratamiento inicial hasta **[12]** la aparición de **SÍNTOMAS**.

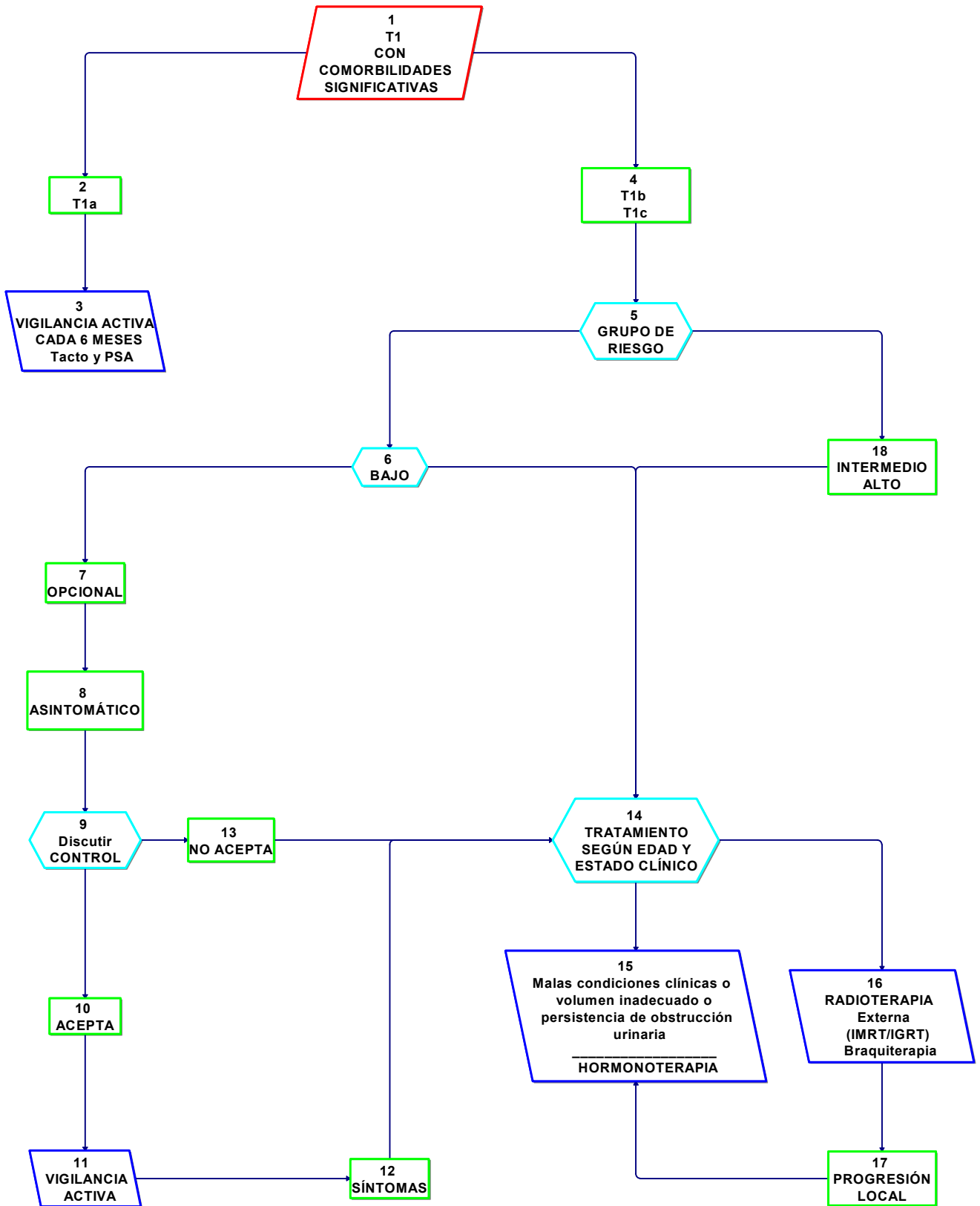
RADIOTERAPIA, HORMONOTERAPIA:

[13] Si el paciente NO ACEPTA el control, o se encuentra **SINTOMÁTICO**, **[14]** se realizará **TRATAMIENTO TENIENDO EN CUENTA LA EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, optando por **[16]** la **RADIOTERAPIA** ya sea **EXTERNA (IMRT/IGRT)**, o **INTERSTICIAL (braquiterapia)** o **[15]** la **HORMONOTERAPIA** en pacientes en malas condiciones clínicas o volumen prostático inadecuado o persistencia de obstrucción urinaria infravesical prostática.

[17] Si existiera PROGRESIÓN LOCAL: Hormonoterapia.

[16] Después de la RADIOTERAPIA se indicará **[15]** la **HORMONOTERAPIA** definitiva (castración química o quirúrgica).

07
**CÁNCER DE PRÓSTATA
 TRATAMIENTO
 ESTADÍO T1
 CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS**



08
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a la *existencia o no de COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS*, estimadas por *patologías asociadas* y por la *edad*, que puedan afectar la *expectativa de vida* del paciente, y según el *GRUPO DE RIESGO* al que pertenezca, se considera (Diagrama 08):

[1] En el **ESTADÍO T2, SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que puedan afectar la expectativa de vida (*mayor a 10 años*), se evaluará el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenece.

[2] GRUPO DE RIESGO BAJO: Tratamiento radical

[3] En el **ESTADÍO T2a**, **[7]** se indica el **TRATAMIENTO RADICAL**, ya sea la PROSTATECTOMÍA RADICAL o la RADIOTERAPIA..

PROSTATECTOMÍA RADICAL: Cirugía *abierta, laparoscópica o robótica*. Ninguna de las técnicas ha demostrado superioridad funcional ni oncológica, por lo que se puede optar por cualquiera de ellas.

RADIOTERAPIA: Ya sea EXTERNA \geq a 7800 cGy (centigray), intensidad modulada (IMRT) o guiada por imágenes (IGRT)] o INTERSTICIAL (braquiterapia).

[4] GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO, ALTO: Tratamiento radical

[5] En los **ESTADÍOS T2b y T2c**, **[7]** se ofrecerá al paciente la **PROSTATECTOMÍA RADICAL** o la **RADIOTERAPIA**.

PROSTATECTOMÍA RADICAL: Cirugía *abierta, laparoscópica o robótica*. **NO SE RECOMIENDA LA HORMONOTERAPIA PREVIA** a la PROSTATECTOMÍA RADICAL.

RADIOTERAPIA, ya sea EXTERNA (IMRT/IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia):

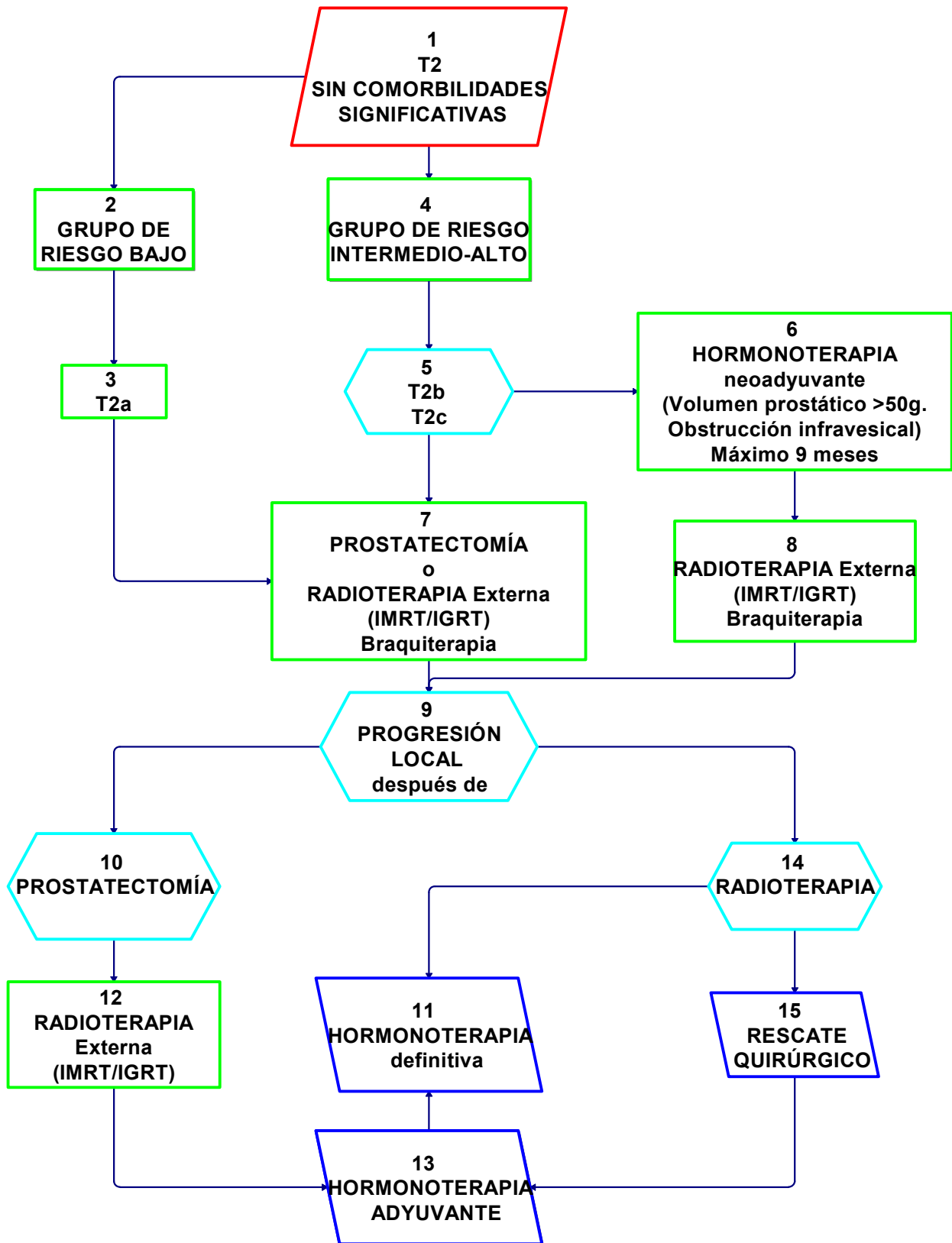
[6] OPCIONALMENTE, puede indicarse **HORMONOTERAPIA neoadyuvante** por un período máximo de 9 meses, si el **VOLUMEN PROSTÁTICO** fuera **MAYOR** a 50 gramos **o** si el paciente presentara un cuadro de **OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL** de origen **PROSTÁTICO**, antes de **[8]** la RADIOTERAPIA.

[9] Si existiera **PROGRESIÓN LOCAL:**

[10] Después de la **PROSTATECTOMÍA RADICAL**, podrá indicarse **[12] RADIOTERAPIA EXTERNA** (IMRT/IGRT).

[14] Después de la **RADIOTERAPIA**, podrá evaluarse **[15]** el **RESCATE QUIRÚRGICO** (prostatectomía radical), **[13]** OPCIONALMENTE en un contexto multimodal (HORMONOTERAPIA adyuvante), **o** **[11]** la **HORMONOTERAPIA** definitiva (castración química o quirúrgica).

08
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a la *existencia o no de COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS*, estimadas por *patologías asociadas* y por la *edad*, que puedan afectar la *expectativa de vida* del paciente, y según el *GRUPO DE RIESGO* al que pertenezca, se considera (Diagrama 09):

[1] En el **ESTADÍO T2, CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que puedan afectar la expectativa de vida (*menor a 10 años*).

[2] En **CUALQUIER ESTADÍO T2** (a, b, c), [3] se evaluará el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenece:

[4] [17] **TODOS LOS GRUPOS DE RIESGO: Radioterapia, hormonoterapia.**

[12] Se realizará TRATAMIENTO teniendo en cuenta la **EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, pudiendo optar por [13] la **RADIOTERAPIA**, o [16] la **HORMONOTERAPIA** definitiva.

[13] **RADIOTERAPIA**, ya sea EXTERNA (IMRT/IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia).

Puede indicarse [15] **HORMONOTERAPIA OPCIONAL neoadyuvante**, por un período máximo de 9 meses, si el **VOLUMEN PROSTÁTICO** fuera MAYOR a 50 gramos, o si el paciente presentara un cuadro de **OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL** de origen PROSTÁTICO, previo a [13] la **RADIOTERAPIA**.

[16] **HORMONOTERAPIA** definitiva (castración química o quirúrgica), en pacientes en malas condiciones clínicas o volumen prostático inadecuado o persistencia de obstrucción urinaria infravesical prostática.

[4] **GRUPO DE RIESGO BAJO:** Puede optarse por [5] la **VIGILANCIA ACTIVA**, [13] la **RADIOTERAPIA** o [16] la **HORMONOTERAPIA**.

[5] **VIGILANCIA ACTIVA:**

OPCIONALMENTE, [6] si el **PACIENTE** se encuentra **ASINTOMÁTICO** en lo referente a su enfermedad prostática, [7] podrá **DISCUTIRSE** con el mismo su **CONTROL** sin tratamiento.

[8] Si el paciente ACEPTA el control, [9] queda en **VIGILANCIA ACTIVA**, pudiendo diferirse el tratamiento inicial hasta [10] la aparición de **SÍNTOMAS**.

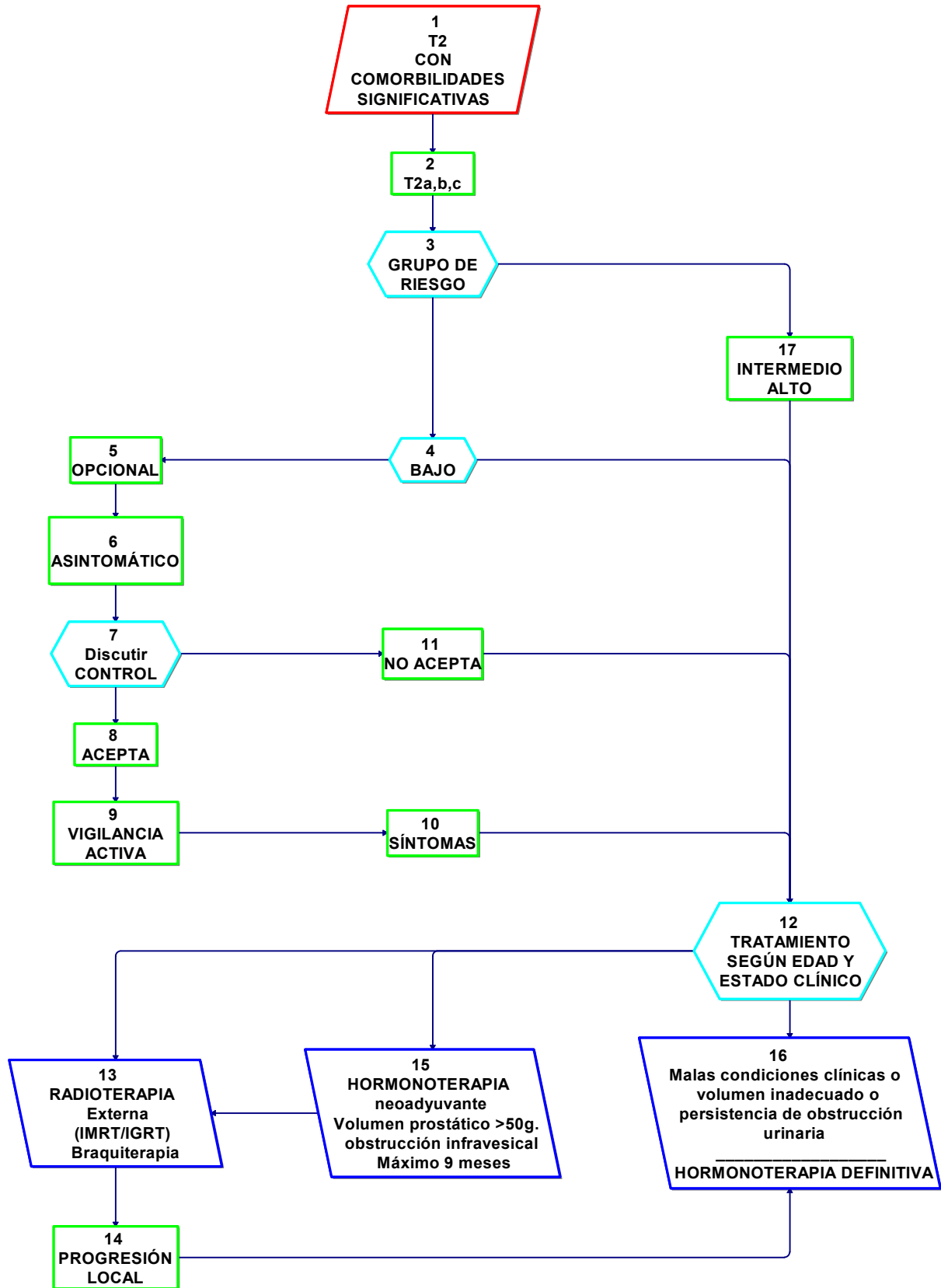
[13] **RADIOTERAPIA**, [15] **HORMONOTERAPIA:**

[11] Si el paciente NO ACEPTA el **CONTROL** o se encuentra [10] **SINTOMÁTICO** se realizará [12] **TRATAMIENTO TENIENDO EN CUENTA EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, tal como se describió para [4] [17] todos los grupos de riesgo, pudiendo optar por [13] la **RADIOTERAPIA** o [15] la **HORMONOTERAPIA** definitiva (castración química o quirúrgica), en pacientes en malas condiciones clínicas o volumen prostático inadecuado o persistencia de obstrucción urinaria infravesical prostática.

[14] **Si existiera PROGRESIÓN LOCAL: Hormonoterapia**

[13] **Después de la RADIOTERAPIA**, se indicará [16] **HORMONOTERAPIA** definitiva (castración química o quirúrgica).

09
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



10
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T3

[1] **ESTADÍO T3**. De acuerdo a la *existencia o no de COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS*, estimadas por *patologías asociadas* y por la *edad*, que puedan afectar la *expectativa de vida del paciente*, se considera (Diagrama 10):

[2] **SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que afecten la expectativa de vida (*mayor a 10 años*), pudiendo ofrecer al paciente la posibilidad de realizar **TRATAMIENTO RADICAL**, ya sea [3] la PROSTATECTOMÍA RADICAL o [17] la RADIOTERAPIA.

[3] PROSTATECTOMÍA RADICAL:

En casos selectos, podrá optarse por la PR, NO ESTANDO RECOMENDADA LA HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE. La PR, *opcionalmente*, deberá indicarse en un contexto de *tratamiento multimodal* ([7] RADIOTERAPIA, [8] HORMONOTERAPIA adyuvantes).

En los pacientes con *PSA indetectable* luego de la PR, se podrá indicar [7] RADIOTERAPIA adyuvante *inmediata*, que ha demostrado la mejor supervivencia libre de recaída bioquímica, o *alternativamente RADIOTERAPIA de rescate* ante la progresión de la enfermedad.

[7] RADIOTERAPIA EXTERNA (IMRT/IGRT):

[4] Se realizará **HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE**, durante un período máximo de 9 meses a criterio del especialista, previa a la RADIOTERAPIA.

Luego de ese período de tratamiento [5] se **REVALÚA** al paciente.

[6] Si hay BUENA RESPUESTA LOCAL, se indicará [7] la RADIOTERAPIA externa (IMRT/IGRT).

[8] **DESPUÉS DE LA PROSTATECTOMÍA O DE LA RADIOTERAPIA**, se podrá continuar con **HORMONOTERAPIA ADYUVANTE** durante un período de hasta 36 meses a criterio del especialista.

[9] Si la RESPUESTA LOCAL fuera INSUFICIENTE, por volumen prostático inadecuado o persistencia de obstrucción urinaria infravesical prostática, como para considerar un tratamiento con intención curativa, [10] se indicará HORMONOTERAPIA DEFINITIVA (castración química o quirúrgica).

[11] Si hubiera **PROGRESIÓN LOCAL SINTOMÁTICA**, [12] puede indicarse **RADIOTERAPIA PALIATIVA PROSTÁTICA**.

[13] **CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que puedan afectar la expectativa de vida del paciente (*menor a 10 años*), se indicará:

[14] **HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE** durante un período máximo de 9 meses.

[15] Luego de ese período de tratamiento se **REVALÚA** al paciente.

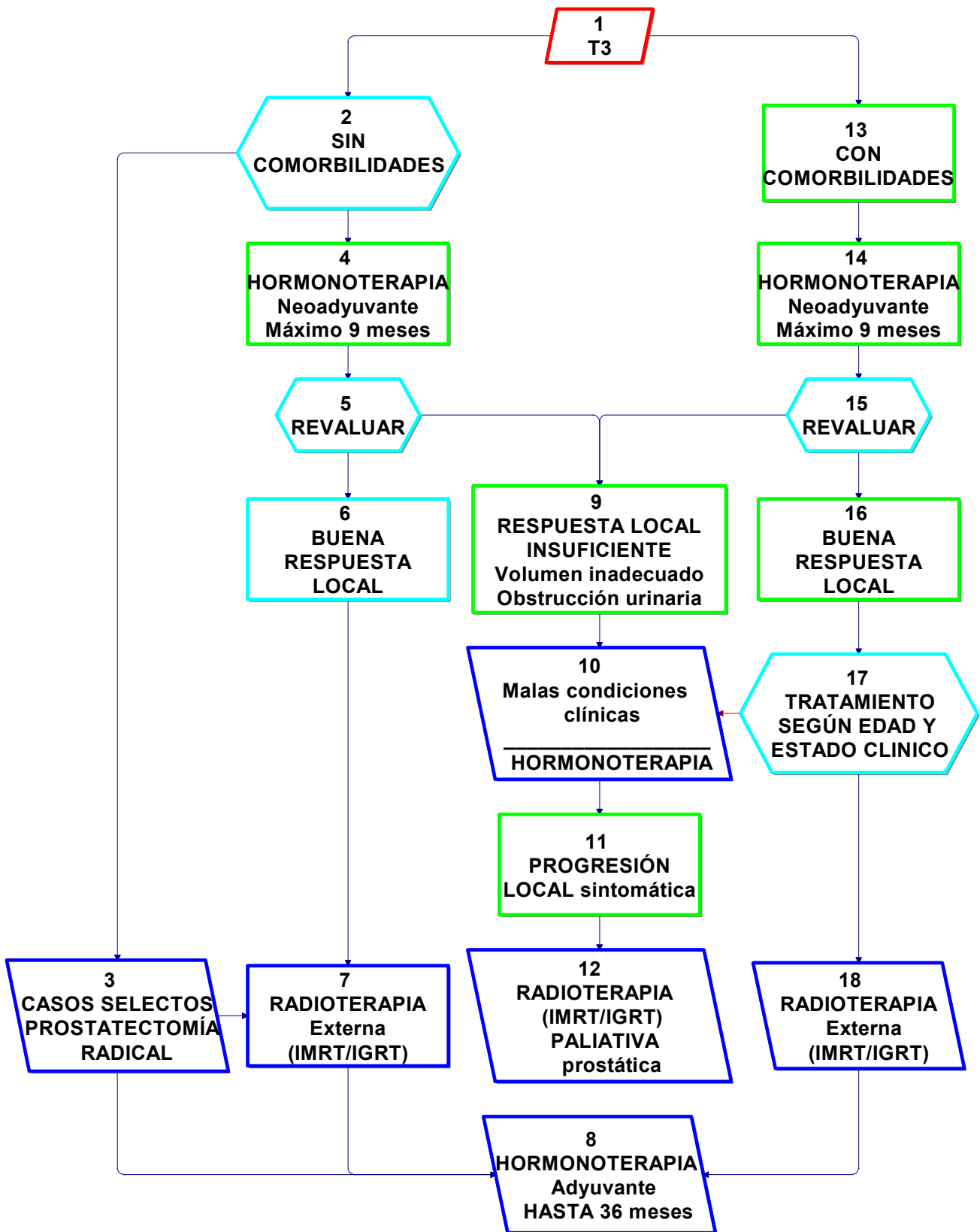
[16] Si hay BUENA RESPUESTA LOCAL, [17] **según la EDAD Y ESTADO CLÍNICO del paciente**, se optará por [18] la RADIOTERAPIA EXTERNA (IMRT/IGRT) o [10] en pacientes en malas condiciones clínicas la HORMONOTERAPIA definitiva, (castración química o quirúrgica).

[18] **RADIOTERAPIA EXTERNA (IMRT/IGRT): DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA**, se continuará con [8] **HORMONOTERAPIA ADYUVANTE** durante un período de hasta 36 meses a criterio del especialista.

[9] Si la RESPUESTA LOCAL fuera INSUFICIENTE, por volumen prostático inadecuado o persistencia de obstrucción urinaria infravesical prostática o en pacientes en malas condiciones clínicas como para considerar un tratamiento con intención curativa, [10] se continuará con **HORMONOTERAPIA DEFINITIVA** (castración química o quirúrgica).

[11] Si hubiera **PROGRESIÓN LOCAL SINTOMÁTICA**, [12] puede indicarse **RADIOTERAPIA PALIATIVA PROSTÁTICA**.

10
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T3



CÁNCER DE PRÓSTATA, ENFERMEDAD AVANZADA O RECURRENTE TRATAMIENTO SISTÉMICO

El cáncer de próstata constituye el paradigma del tumor en el cual se identificó ya hace décadas la dependencia del estímulo hormonal (andrógenos) sobre la progresión tumoral. De ahí que la deprivación androgénica haya sido el eje del tratamiento de la enfermedad metastásica, así como de ciertas condiciones de enfermedad no diseminada (v.gr. neoadyuvancia). (Diagrama 11)

Se identifican con relación a la hormonoterapia dos situaciones clínicas, las que consideraremos a los efectos de evaluar las opciones terapéuticas. El paciente:

- **Sensible a la castración**
- **Resistente a la castración**

1. 1. ENFERMEDAD SENSIBLE A LA CASTRACIÓN

1. A. ANÁLOGOS LHRH + ANTIANDRÓGENOS O BIEN ANTAGONISTAS LHRH

Es habitual el uso del llamado "bloqueo androgénico completo", la asociación de análogos LHRH + antiandrógenos. Con mayor propiedad, debería ser llamado "bloqueo dual androgénico" dado que desconoce la vía adrenal de síntesis de andrógenos, no siendo por lo tanto un "bloqueo completo".

Un metanálisis que ha evaluado pacientes tratados con la combinación de análogos + antiandrógenos vs análogos en monoterapia, no ha demostrado diferencias a los 24 meses entre ambos tratamientos. A 60 meses se ha observado un modesto aumento en la supervivencia del grupo tratado con el bloqueo combinado. Por este motivo, en función del impacto en la supervivencia y la toxicidad secundaria a la combinación, la sugerencia sería que el tratamiento fuera solo combinado en el primer mes, para evitar el flare secundario al aumento inicial de andrógenos por los análogos, y luego suspenderlos, continuando solo con el análogo.

Para situaciones que requieren un rápido efecto antiandrogénico, v.gr compresión medular, es de elección la castración quirúrgica, procedimiento que logra niveles de testosterona plasmáticos de castración en el menor tiempo posible.

Opcionalmente el análogo (agonista) puede ser reemplazado por un antagonista puro de los factores liberadores, el cual tiene la particularidad de inducir niveles de testosterona plasmáticos de castración en el término de 48 a 72 hs. Al no producir flare, no requiere ser asociado a un antiandrógeno.

Ante la progresión al tratamiento hormonal inicial, habitualmente se realizan ulteriores manipulaciones hormonales en función de la decisión terapéutica previa, v.gr.

- Si solo análogo LHRH, agregado del antiandrógeno

- Si bloqueo dual, ensayar Supresión del Antiandrógeno (SAA)
- Considerar estrógenoterapia en pacientes sin riesgo cardiovascular
- Eventualmente considerar Ketoconazol

En la práctica, se realizan numerosas manipulaciones hormonales, algunas con cierta lógica, otras carentes de la misma, que conllevan al deterioro del paciente y la imposibilidad de exposición a otros tratamientos por menoscabo del Performance Status (PS). Muchas veces estas manipulaciones demoran el diagnóstico de que el paciente ha evolucionado a una enfermedad resistente a las maniobras de castración.

1. B. INCORPORACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA TEMPRANAMENTE, ASOCIADA A HORMONOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD SENSIBLE A LA CASTRACIÓN.

Se han publicado tres *estudios* que incorporan tempranamente la Quimioterapia con DOCETAXEL asociada a la HORMONOTERAPIA.

El *primero* de ellos el *GETUF AG 15* en pacientes metastásicos, aunque negativo, pues no cumplió su Objetivo Primario (OP) de Sobrevida Global (SG): a los 82.9 meses de seguimiento mostró SG: 60.9 vs 46.5 meses (HR= 0.90 P= 0.44). Sin embargo, sí modificó los Objetivos Secundarios (OS): Sobrevida Libre de Progresión (SLP) tanto Clínica (23.5 vs 15.4 meses), como por PSA (22.9 vs 12.9 meses) mostraron beneficio para el brazo de la combinación de terapia de privación de andrógenos (ADT) con Docetaxel.

El *segundo* estudio, *CHAARTED*, también realizado en pacientes metastásicos, mostró beneficio claro en SG a favor del brazo de la combinación con Docetaxel (57.6 vs 44 meses), identificándose un beneficio mayor en el grupo de pacientes con alto volumen de enfermedad. El alto volumen, se define en este estudio como enfermedad visceral y/o 4 o más lesiones óseas, con por lo menos una de ellas en localización extra axial. Se observó un beneficio de 17 meses en SG, no habiendo sido alcanzados aún los resultados para el grupo de bajo volumen.

El *tercero* y último ensayo clínico que confirma la incorporación del Docetaxel en este grupo de pacientes es el *STAMPEDE*. En el 61% eran M1 y el 39% M0 a diferencia de los anteriores, los cuales incluían solo pacientes M1. Mostró una disminución del riesgo de muerte del 24%, con una diferencia en SG de 77 vs 67 meses a favor del brazo combinado. Se registró también una disminución del riesgo de recaída del 38%, evidenciado por una diferencia de 37 vs 21 meses en SLP. La Sobrevida Media (SM) fue de 60 vs 45 meses a favor de la combinación de Docetaxel más HT con una Sobrevida a 5 años de 50 vs 39%.

En un análisis realizado por el grupo de la Dra. Claire Vale de todos estos estudios claramente se demostró mejoría en SG en los pacientes metastásicos, con un beneficio del 10% (un aumento de 40 a 50%) a los 4 años con una prolongación de la SLP del 15% (de 80 a 65%) a los 4 años, en cambio en el grupo de pacientes M0 el beneficio en SG

fue de solo un 5% (de 80 a 85%) a los 4 años, como también una prolongación en la SLP de 8% (70 a 62%).

Dados estos resultados, *en pacientes metastásicos sensibles a la castración con enfermedad visceral y compromiso óseo de alto volumen*, como se definiera anteriormente, *sumar el Docetaxel al tratamiento con HT al inicio del tratamiento* debe ser considerado como un ESTÁNDAR .

No pudiendo avalar por el momento el uso del Docetaxel más ADT en el grupo de pacientes no metastásicos, requiriendo una mayor evidencia de beneficio como también un seguimiento de mayor largo plazo.

2. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

A. Definiciones

Consideramos dos definiciones en esta situación, la del Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) y la de la Asociación Europea de Urología, (EUA)

- A.1 PCWG2**, fallo bioquímico (solo PSA), en un paciente que presenta niveles séricos de testosterona compatibles con castración, a saber:
- Aumento >2 ng/ml, por encima del nadir,
 - por lo menos 25% por sobre el mismo,
 - confirmado por una segunda determinación al cabo de 3 semanas.

- A.2 EUA**, define esta condición, como la que se presenta en un paciente con:
- Niveles séricos testosterona <50 ng/dl o $<1/7$ nmol/l
 - Que presenta 3 elevaciones consecutivas de PSA separadas por 1 semana, resultantes en 2 elevaciones $\geq 50\%$ sobre el nadir, con PSA > 2 ng/ml
 - Debe haberse ensayado la SAA que será de 4 semanas para Flutamida y 6 semanas para Bicalutamida
 - Progresión de PSA pese a manipulaciones hormonales estándar consecutivas
 - Aparición de por lo menos 2 lesiones nuevas en Cámara Gamma Ósea o bien en partes blandas, medidas por RECIST¹ (≥ 2 cm).

Para sintetizar entonces, una vez constatada la progresión bioquímica y/o clínica según fue definida anteriormente, se debe:

- **Confirmar el estado de castración:** determinación de testosterona plasmática
- Confirmada la misma, debe ensayarse la **Supresión del Antiandrógeno**

¹ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Frente al diagnóstico de CPRC deben considerarse diferentes situaciones:

- a. Fallo bioquímico exclusivo
- b. Evidencia de enfermedad metastásica (M1)
- c. Condición clínica del paciente M1, asintomático, mínimamente sintomático o sintomático
- d. Performance Status (PS)
- e. Tratamiento previo al que fuera sometido el paciente (Quimioterapia sí vs no)

Asociando estas diferentes variables, tenemos las siguientes situaciones clínicas:

- a. Paciente **asintomático** o **mínimamente sintomático, sin quimioterapia previa**
- b. Paciente **sintomático, con buen PS, sin quimioterapia previa**
- c. Paciente **sintomático con mal PS, sin quimioterapia previa**
- d. Paciente **sintomático, con buen PS y Docetaxel previo**
- e. Paciente **sintomático, con mal PS y Docetaxel previo**

Estas diferentes situaciones van a ser condicionantes de las propuestas al paciente. Las mismas podrían oscilar entre intervenciones terapéuticas específicas y los cuidados paliativos.

B. Primera línea de tratamiento (nótese que no se hablará de quimioterapia u hormonoterapia sino de líneas de tratamiento).

Cabe aclarar previo a la discusión de las distintas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con CPRC que todas estas nuevas drogas, han sido ensayadas en pacientes con evidencia de enfermedad metastásica, en general asintomática o mínimamente sintomática, y con PS 0-2. Estos no constituyen datos menores a la hora de definir el tratamiento en particular para cada paciente, dado que delimitan la población en la cual está demostrado el beneficio terapéutico. Asimismo, debe quedar claro que aquellos pacientes con CPRC con fallo bioquímico exclusivo, no son por lo tanto candidatos a estas manipulaciones terapéuticas. En estos casos en particular, se recomienda continuar con la inhibición hipotálamo hipofisaria mediante análogos o bien antagonistas LH RH, pero no introducir ninguna de estas medicaciones en ausencia de documentación de enfermedad metastásica.

B.1. Docetaxel + Prednisona

La misma ha sido la primera asociación de quimioterapia que ha impactado en la sobrevida libre de progresión (SLP). Aquel paciente con enfermedad visceral dominante, sintomático y con buen PS, constituye el paciente ideal, dado que la quimioterapia ofrece al paciente respondedor, una posibilidad de respuesta rápida.

Como es de público conocimiento, en los últimos años se han publicado resultados de estudios en esta población de pacientes, que han ampliado en forma significativa el armamentario terapéutico. A continuación, se discuten estas opciones.

B.2. Abiraterona 1000 mg + prednisona + Análogo LHRH

La **Abiraterona**, es un inhibidor de la producción suprarrenal de esteroides, actuando a nivel del complejo CYP17, que no sólo afecta la síntesis androgénica, sino también la de mineralocorticoides y glucocorticoides, por lo cual requiere un conocimiento del funcionamiento de este eje hormonal con el fin de mantener su equilibrio y prevenir toxicidades.

Este fármaco ha demostrado utilidad tanto en pacientes que fracasan a Docetaxel como en aquellos que no la han recibido, y tiene aprobación de las autoridades regulatorias en ambos escenarios (pacientes M1, pre y post Docetaxel). Los estudios COUA 301 y 302 así lo han demostrado, presentando prolongación de la sobrevida libre de progresión (SLP) al ser comparado con placebo, el impacto en SG se afecta dada la alta tasa de Cross Over. El agregado de Prednisona reduce la incidencia de las mismas. La decisión deberá tomarse en función a:

- PS
- Comorbilidades que limiten el uso de una u otra medicación
- Condición de la enfermedad, el paciente con gran carga de enfermedad, particularmente visceral, posiblemente de mantener un PS adecuado se beneficie más de la quimioterapia

B.3. Enzalutamida

La **Enzalutamida**, antiandrógeno potente de gran afinidad por el Receptor Androgénico, ha demostrado eficacia en los escenarios pre y post Docetaxel. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo PREVAIL, en el cual la droga ha sido estudiada en pacientes vírgenes de quimioterapia. En ellos se ha mostrado altamente eficaz prolongando los parámetros en estudio en forma significativa. Debe considerarse el riesgo de convulsiones, el cual, si bien ha sido reducido en forma significativa con la dosis recomendada de 160 mg, podría estar aumentado en pacientes con antecedentes de epilepsia o bien accidente cerebro vascular (ACV).

C. Paciente resistente a la castración que progresa a una primera línea de tratamiento

Según hubiere sido la primera línea, las opciones serían:

- Docetaxel + Prednisona, o Abiraterona o Enzalutamida o bien Cabazitaxel

El estudio AFFIRM demostró el impacto de la Enzalutamida en SLP al ser comparada con placebo, y constituyó la base para el registro de la droga, llevando a un cierre temprano en el análisis interino.

El **Cabazitaxel**, es un taxano que ha demostrado utilidad en pacientes progresados al Docetaxel (ensayo TROPIC). Debe considerarse para esta indicación la situación del paciente, edad, comorbilidades, dada su toxicidad hematológica que ha requerido el agregado de factores estimulantes de colonias granulocito-macrófagos. Constituye una opción para quienes están en condiciones de recibirla.

Como se ve, en la decisión frente a un paciente progresado a una primera línea en la situación de CPRC, deben tenerse en cuenta factores varios. Es una decisión en la cual deben considerarse opciones tanto de quimioterapia como de hormonoterapia, siendo importante el juicio clínico y la noción de una posible secuenciación terapéutica.

No esta claramente definida, por el momento, la mejor secuencia terapéutica. Sin embargo parecería que la secuenciación directa Abiraterona seguida de Enzalutamida o a la inversa no ofrecerían mayores ventajas. Por lo tanto, la opción de quimioterapia con Docetaxel luego del fracaso de una de estas moléculas en CPRC sería tal vez la adecuada.

D. Tratamiento Antiresortivo Óseo

El cáncer de próstata se asocia con alta frecuencia a la ocurrencia de Metástasis Oseas, lo que expone a estos pacientes a riesgo de complicaciones secundarias a las mismas, dolor, fracturas, compresión medular. Asimismo, la edad de los pacientes y los tratamientos antiandrogénicos aumentan el riesgo de osteopenia y osteoporosis. La densidad mineral ósea no es estudiada en el sexo masculino con tanta rigurosidad como en el femenino, sin embargo, frente a estos riesgos debe ser considerada. El tratamiento antiresortivo óseo, ha modificado la historia natural de aquellos pacientes con metástasis óseas de diversos tumores, debiendo tenérselo presente, como un tratamiento asociado al antitumoral específico.

D.1. Bifosfonatos

El **Ácido Zoledrónico** ha demostrado inducir una prolongación a la aparición de eventos óseos relacionados, tales como disminución de la incidencia de fracturas y compresión medular, en el cáncer de próstata en particular.

En la actualidad contamos con el **Denosumab**, anticuerpo anti RANKL², que tiene la ventaja de poder utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal, que suele ser limitante en el caso del ácido zoledrónico, y ser administrable por la vía subcutánea.

² Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand

En ambos casos, deben monitorearse el calcio, la función renal, los niveles de vitamina D y estar atentos al riesgo de osteonecrosis mandibular, la que se ha comunicado con ambos fármacos.

D.2. Radioisótopos

Los radioisótopos también han sido utilizados en estas situaciones. El Estroncio y el Samario, si bien se han asociado a mejorías subjetivas transitorias, han sido mielotóxicos y esto ha limitado su uso.

El **Radium 223**, (Alpharadim), es un isótopo emisor de partículas alfa, que produce ruptura a nivel de la doble hélice del DNA con mínima exposición de los tejidos circundantes. Esto hace que el perfil de mielotoxicidad sea sensiblemente diferente de los isótopos previamente conocidos. En ensayo de fase III (ALSYMPCA), en pacientes sintomáticos con o sin quimioterapia previa, se ha observado no solamente una prolongación a la aparición de eventos óseos relacionados y mejoría de la calidad de vida, sino también una prolongación de la sobrevida media de los pacientes tratados por oposición a los que recibieron placebo.

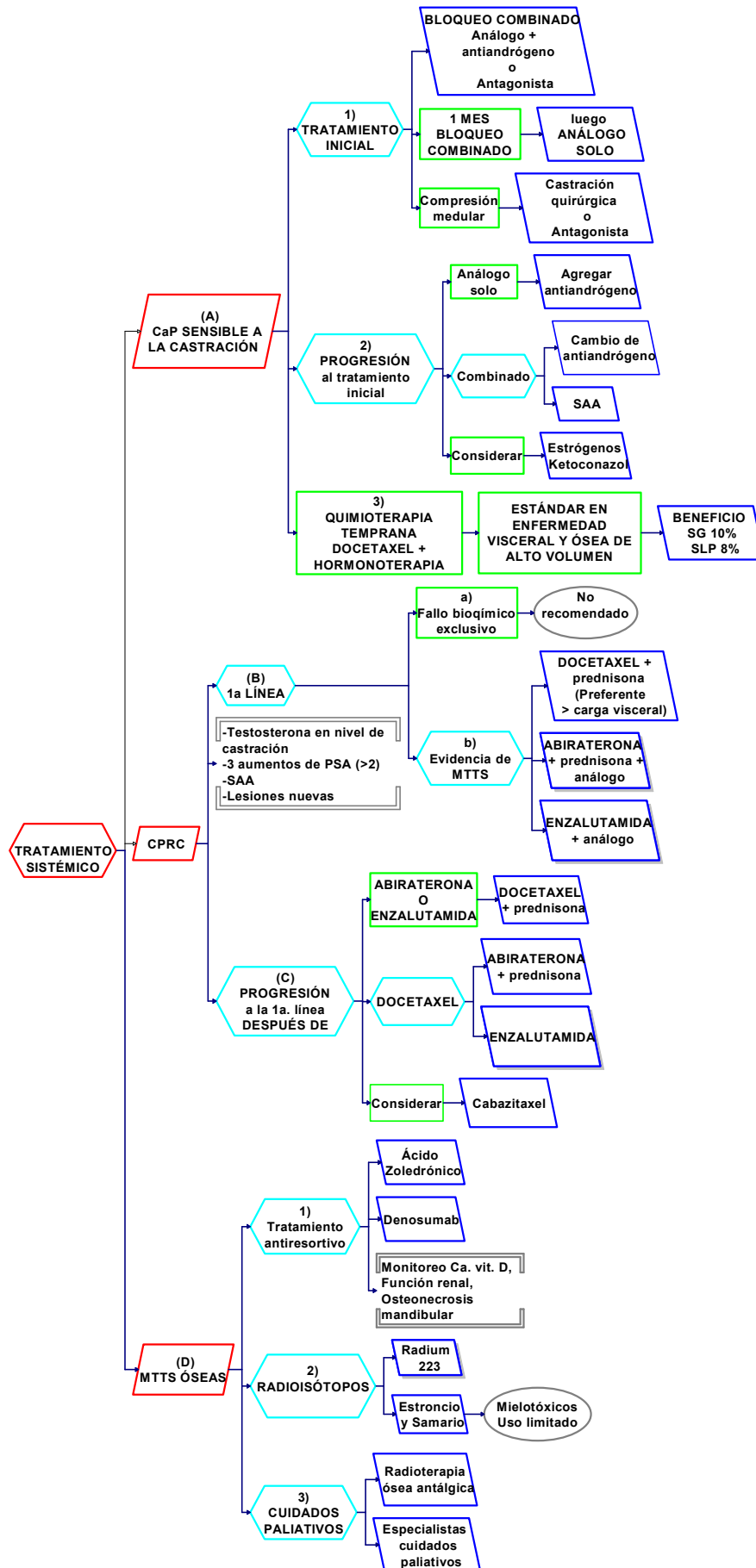
Esto sugiere no solo un efecto sobre el metabolismo óseo sino también un efecto específico sobre la enfermedad.

El Radium 223 está particularmente indicado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, sintomáticos con enfermedad ósea exclusiva, tanto en aquellos que conservan un buen PS, como también en quienes tienen deterioro del mismo imputable a la enfermedad.

E. Cuidados Paliativos

Si bien el tratamiento específico constituye la médula del tratamiento del paciente con cáncer de próstata avanzado, debemos siempre tener presente que los cuidados paliativos deben correr en paralelo al tratamiento específico. La paliación de los síntomas de nuestros pacientes es fundamental, redundando en mejoría de su calidad de vida, y frente a un deterioro del PS y la decisión de la discontinuación del tratamiento específico, los cuidados paliativos emergen centrales, en pacientes que sufren una enfermedad que pese a su estado avanzado pueden sobrevivir largo tiempo, y que este tiempo debe ser de la mejor calidad posible.

CÁNCER DE PRÓSTATA: ENFERMEDAD AVANZADA O RECURRENTE
TRATAMIENTO SISTÉMICO



CÁNCER DE PRÓSTATA

ANEXO DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Introducción

En el presente anexo se dividen los métodos por imágenes en dos grupos:

El primero corresponde a aquellos métodos por imágenes tradicionalmente empleados en el manejo del Cáncer de Próstata, incluyendo la ecografía transrectal (USTR) con biopsia ecodirigida y la tomografía computada (T). Para estos métodos se desarrolla un apartado de generalidades, donde se mencionan las fortalezas y debilidades de los mismos y cuál es la estrategia recomendada.

El segundo grupo de métodos por imágenes hace referencia a los desarrollados en los últimos años y que, según el entendimiento de los integrantes del comité de redacción, deben ser incorporados en los algoritmos de esta nueva versión. Estos últimos comprenden la Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp) y positron emission tomography (PET) scan y computed tomography (CT), PET-CT con Colina, para los que se realiza una breve descripción de las situaciones clínicas en las que están recomendados.

Para ambos grupos se resumen brevemente los requisitos técnicos mínimos sugeridos para su realización, a fin de alcanzar los niveles de rendimiento mencionados. (Diagrama 12)

Como solicitar estudios y requisitos técnicos mínimos

1. ECOGRAFÍA (US) PROSTÁTICA TRASNSRECTAL (TR) CON BIOPSIA ECODIRIGIDA

Generalidades:

En términos generales, la sensibilidad para la detección del cáncer de próstata en pacientes con PSA elevado es del 70-80%, dependiendo de la selección de pacientes y del esquema (cantidad de tomas) empleado. El cáncer puede no ser detectado en la primera biopsia debido a su pequeño tamaño o por estar localizado en la zona anterior de la glándula, que raramente es biopsiada.

En los pacientes con PSA persistentemente elevado (≥ 4 ng/ml y < 10 ng/ml) y una primera biopsia negativa, la repetición de biopsias randomizadas ha puesto de manifiesto una reducción progresiva de la tasa de detección, que pasa del 23% en la primera rebiopsia a 0% en la quinta, respectivamente. El aumento del número de tomas randomizadas ha mostrado reducir la tasa de falsos negativos. No obstante su rédito disminuye con el aumento de número de tomas y, si bien mejora la tasa de detección, también aumenta la morbilidad y la tasa de complicaciones.

En una revisión sistemática de la literatura (que parte de un registro inicial de 4.222 publicaciones y selecciona 50 para su análisis) se compara la biopsia con guía RMmp versus la biopsia sistemática y se concluye que ambas modalidades detectan cáncer en porcentaje similar (43%). De este modo, según los autores, se podrían haber evitado las biopsias en pacientes con RMmp sin lesiones sospechosas (aproximadamente un tercio de los casos), lo que se traduciría en una eficiencia (cánceres detectados/pacientes biopsiados) claramente favorable para la biopsia bajo guía RMmp (70%) versus la biopsia sistemática (40%). La biopsia bajo guía RMmp evitó además la detección del 10% de cánceres clínicamente no significativos.

En un trabajo reciente realizado en pacientes con PSA elevado y sin biopsia previa, Mozer et al. hallaron que la biopsia prostática RM/US fusión dirigida detectó mayor número de CaP clínicamente significativo y menor de CaP clínicamente no significativo cuando se la compara con la biopsia transrectal US dirigida sistemática de 12 cilindros.

La RMmp es un predictor independiente para positividad en una segunda biopsia, principalmente en próstatas de menor volumen.

El empleo de RM múltiparamétrica (RMmp), utilizando al menos 3 tipos de secuencias (ver apartado de resonancia magnética), representa una estrategia razonable en pacientes con PSA persistentemente elevado y biopsias previas negativas, con la finalidad de mejorar la tasa de detección en las rebiopsias.

Requisitos mínimos:

Preparación: Enema rectal evacuadora

Profilaxis: Antibiótica (análogos de quinolonas)

Técnica:

- Posición de litotomía
- Aguja de 18-22 Gauge
- 12 tomas mínimo obtenidas dividiendo la próstata en sextantes (base, tercio medio y ápex, a ambos lados de la línea media)
- Tomas adicionales de zonas sospechosas durante el examen ecográfico y tomas dirigidas a las zonas sospechosas en la RMmp previa si se dispone.

2. CENTELLOGRAMA ÓSEO (CO)

Generalidades:

El **centellograma óseo** tiene una probabilidad de detección del 0,2 al 1,5 %, cuando el PSA es menor a 5 ng/ml. Por ello, la recomendación general es emplearlo en pacientes con PSA \geq 10 ng/ml y fosfatasa alcalina mayor a 60 UI y en particular en las siguientes circunstancias clínicas:

- a. Presentación inicial en CaP de alto riesgo: T1, PSA \geq 20 ng/ml ó T2, PSA \geq 10 ng/ml, Gleason score \geq 8 ó T3/T4
- b. Cualquier estadio con síntomas sugestivos de metástasis óseas
- c. Falla bioquímica post prostatectomía o radioterapia. Es necesario recordar su baja especificidad y por ello la necesidad de correlacionar los hallazgos con métodos morfológicos cuando los patrones no son característicos, idealmente con TC cuando se sospecha afectación trabecular y cortical, y con RM cuando se sospecha afectación solo de la médula ósea.

Requisitos técnicos mínimos:

Disfosfonatos marcados con Tecnecio : Etileno ^{99m}Tc EDP o Metileno ^{99m}Tc MDP

3. TOMOGRAFÍA COMPUTADA (TC) DE ABDOMEN Y PELVIS CON CONTRASTE

Generalidades:

El rol de la TC en la detección, localización y estadificación local del cáncer de próstata primario, es muy limitado debido a la baja capacidad de discriminación de la anatomía intraprostática y para diferenciar la glándula de los tejidos blandos circundantes. La principal indicación de la TC está en la evaluación de la extensión de la enfermedad, incluyendo la detección de metástasis ganglionares, viscerales y óseas.

El método de rastreo habitualmente empleado para las *metástasis óseas* es el **centellograma óseo**, con una probabilidad de detección muy baja, como ya fue expresado, cuando el PSA es menor a 5 ng/ml.

Si bien la TC no es usada para la detección, su mayor resolución espacial permite caracterizar con más seguridad como lesiones benignas o malignas los focos de hipercaptación en el CO. Asimismo, el CO y la RM son superiores a la TC para detectar y caracterizar metástasis que afecten la *médula ósea*.

Para la detección de *metástasis ganglionares* el método recomendado es la TC y el criterio más ampliamente utilizado es el punto de corte de 1 cm en el eje corto de la adenomegalia, que es un criterio de baja sensibilidad y especificidad. Además, el aumento de tamaño ganglionar ocurre relativamente tarde en la progresión del cáncer de próstata, usualmente con un PSA > a 20 ng/ml o su aumento rápido, mayor a 2 ng/ml/mes. Por otra parte, si bien tradicionalmente empleamos la TC para investigar las metástasis ganglionares, actualmente la RM tiene igual o mejor seguridad para su detección y caracterización, cuando se emplean secuencias de difusión.

Para la detección de *metástasis viscerales*, la TC ofrece una buena relación sensibilidad / especificidad, realizada con los requisitos mínimos detallados en el apartado siguiente. No obstante, puede considerarse completar el estudio con RM cuando la TC no resulte concluyente.

Requisitos mínimos:

- TC helicoidal o mutidetector (5 mm de espesor por 2,5 mm de intervalo entre cortes)
 - a. Abdomen y pelvis si es estadificación y/o control
 - b. Tórax, abdomen y pelvis en caso de estadíos avanzados, tumores anaplásicos o de células claras o recaída bioquímica o resistencia a la castración
- Micción previa al estudio (evita molestias al paciente debido a sobredistensión vesical durante el examen)
- Protocolo con 1 ó 2 fases:
 - Una fase sin contraste** (solo si existe contraindicación para administración de contraste iodado).
 - Dos fases:**
 - Fase parenquimatosa.**
 - a. Administración: 80/120 ml de contraste iodado con flujo de inyección de 3 a 4 ml/s.
 - b. Adquisición: 40 segundos post-inyección (tórax, abdomen y pelvis). 70 segundos post inyección (abdomen y pelvis).
 - c. Cambios de decúbito para lograr opacificación homogénea del sistema excretor.
 - Fase de excreción**
 - d. Adquisición: 300/600 segundos post-inyección.

4. RESONANCIA MAGNÉTICA DE PRÓSTATA

Generalidades:

RM multiparamétrica (RMmp):

Protocolo que incluye la combinación de secuencias T2 y al menos dos secuencias funcionales (secuencia Difusión¹/ADC². Secuencia T1 con contraste dinámico).

Aplicaciones clínicas recomendadas:

- a. Pacientes con biopsia transrectal negativa y PSA en aumento, con la finalidad de detectar zonas sospechosas y posteriormente realizar biopsias guiadas por ecografía, con tomas dirigidas a la zona sospechosa detectada en la RM.

¹ La técnica de difusión por resonancia magnética (DWI) se basa en la detección in vivo del movimiento de moléculas de agua, la que puede estar restringida en determinadas condiciones patológicas como isquemia y tumores. En cambio, tumores con importante vascularización muestran alta señal de difusión. Es importante destacar que la RM es el único método capaz de detectar y medir la difusión molecular in vivo, esto es, la traslación de las moléculas.

² Para cuantificar la difusión se utiliza el coeficiente de difusión aparente (Apparent Diffusion Coefficient-ADC)

- b. Pacientes prostatectomizados con recaída bioquímica (PSA 0,2-2 ng/ml), con la finalidad de evaluar la fosa prostática y detectar focos de recaída local, especialmente si no se cuenta con PET/CT Colina.
- c. Pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa
 - i. Bajo riesgo: Opcional, con la finalidad de confirmar la extensión de enfermedad intraprostática.
 - ii. Riego intermedio/alto: Con la finalidad de excluir o confirmar la extensión extracapsular en este grupo, donde el riesgo de la misma es significativo.

Requisitos mínimos:

- Equipo de 1,5 tesla (T)³, bobina de superficie (pelvic phased array), 8 canales, cortes de 3 mm y campo de visión \geq a 30 cm (incluir la totalidad de la próstata y las vesículas seminales)
- Administración de espasmolíticos para disminuir los artefactos por movimientos peristálticos
- Protocolo con 4 secuencias (multiparamétrico)

1. Secuencia T1: en plano transversal:

Espesor de corte: 4 mm para 1,5 T y 3 mm para 3T

Evaluar presencia de hemorragia intraprostática y seminal.

2. Secuencia T2: en los tres planos:

Espesor de corte: 4 mm para 1,5 T y 3 mm para 3T.

Evaluar localización y extensión tumoral, compromiso capsular y de vesículas seminales.

3. Secuencia T1 con contraste dinámico, en el plano transversal:

Espesor de corte: 4 mm para 1,5 T y 3 mm para 3T, inyección de contraste (gadolinio) a 3ml/seg., con adquisiciones cada 20 segundos durante 5 minutos.

Evaluación cuantitativa o semicuantitativa de la captación de contraste.

4. Secuencias de difusión/ADC en plano transversal (50,400,1000)Espesor de corte: 5 mm para 1,5 T y 4 mm para 3T. Evaluar grado de densidad celular de las lesiones sospechosas encontradas en secuencias T2 y T1 con contraste.

5. Espectroscopía de Hidrogeno⁴: Secuencia opcional, dependiendo de su disponibilidad y experiencia del centro. Los estudios prospectivos en pacientes con PSA persistentemente elevado y biopsia negativa, a los que se les realizó resonancia magnética (RM) y biopsia posterior, han mostrado que la RM (convencional) o la combinación de RM y Espectroscopia (ERM) evidencia una capacidad para predecir biopsias positivas con una sensibilidad del 57-100%, especificidad del 44-96% y certeza del 67-85%. Actualmente no se recomienda su empleo excepto ante recaída bioquímica post prostatectomía.

³ El tesla (símbolo T), es la unidad de inducción magnética (o densidad de flujo magnético) del Sistema Internacional de Unidades (SI).

⁴ La Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear del Hidrógeno (ERMNH) es un método de análisis bioquímico incruento, que se basa en el fenómeno físico de la RMN. La Espectroscopía "in vivo", sirve para analizar la composición de algunas lesiones que se detectan en los órganos de una persona durante el transcurso de una exploración de RM. Los resultados de una ERMNH "in vivo" no se plasman en imágenes, como cualquier exploración de RM, sino en un sistema de coordenadas rectangulares, donde se representan como una gráfica de picos o espectros, denominado ESPECTROGRAMA. En éste aparecen numerados ordenadamente, de derecha a izquierda, los espectros de resonancia característicos de los elementos químicos que forman parte de algunos metabolitos existentes en el tejido biológico que se ha analizado. La COLINA es una base orgánica presente en numerosos tejidos y ésta es la porción que más interesa en espectroscopía del Hidrógeno, porque es un indicador indirecto del número de células existentes en los tejidos analizados.

5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES – TOMOGRAFÍA COMPUTADA (PET- CT)

Generalidades:

La ¹⁸F-FCH (18 fluorcolina) se comporta metabólicamente como la colina y la calidad de imágenes generadas es superior a la ¹⁸F-FDG (fluorodesoxiglucosa).

Debido a las limitaciones de los métodos morfológicos para el diagnóstico, estadificación y seguimiento, como también en el estudio de la recaída del cáncer de próstata, el PET-CT Colina ha sido propuesto para las siguientes aplicaciones clínicas:

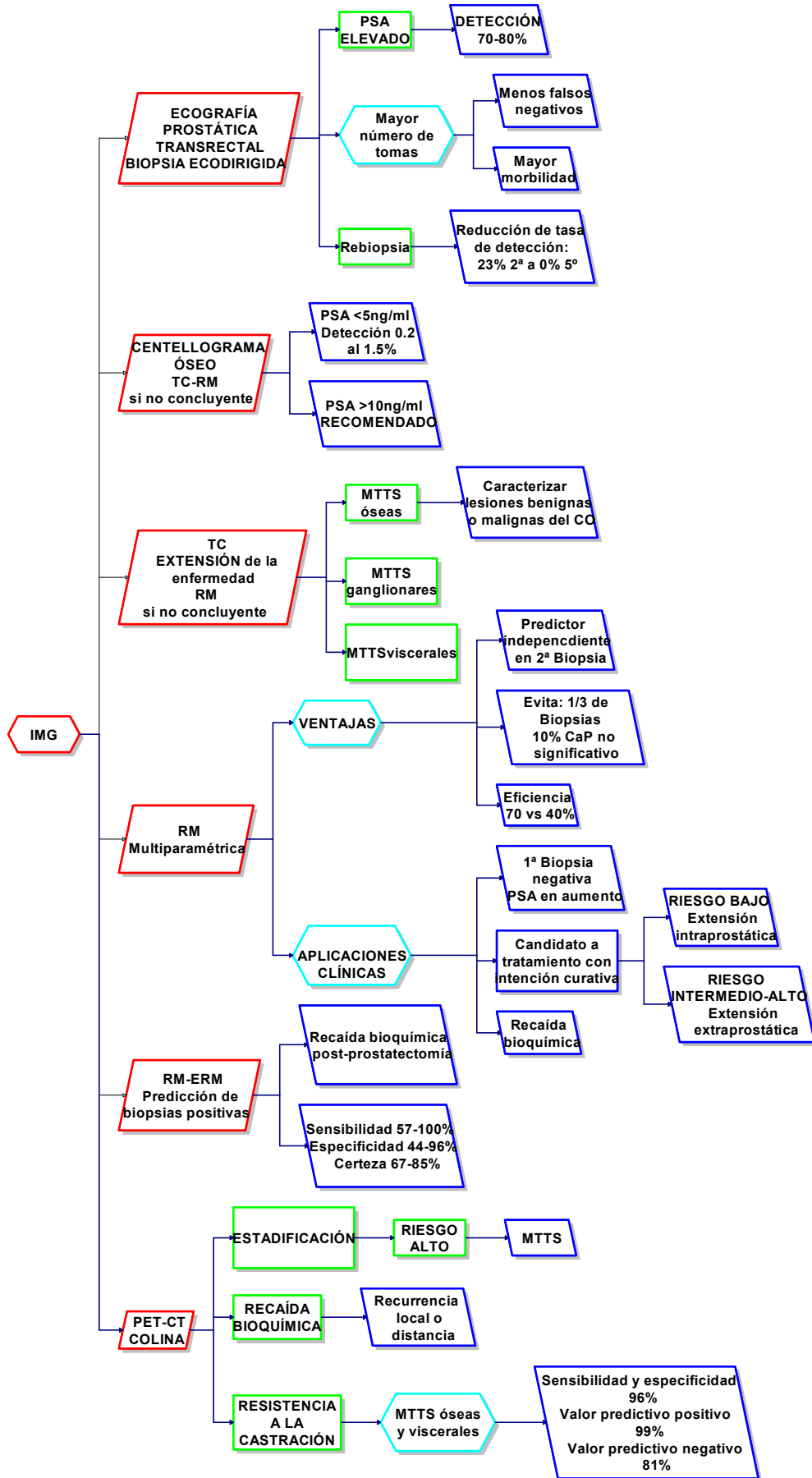
- a. **Estadificación en pacientes de riesgo alto** (PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7, si la TC, RM y CO hubieran sido negativas), en los cuales la sospecha clínica de enfermedad metastásica es alta.
- b. **Recaída bioquímica para diferenciar recurrencia local o a distancia.** Es la indicación con mejores resultados del uso del PET-CT Colina. Presenta alta sensibilidad ($\geq 80\%$) para la detección de recurrencia en el lecho, nodal o a distancia.
- c. **Resistencia a la castración.** El PET-CT Colina puede ser utilizado para la detección de metástasis óseas y de tejidos blandos, con sensibilidad y especificidad de 96% y valor predictivo positivo y negativo del 99 y 81% respectivamente en pacientes resistentes a la castración.

Requisitos mínimos:

Dosis de radiotrazador: 0.1 – 0.15 mCi/kg de ¹⁸F-FCH.

Adquisición dinámica: Postinyección, de la pelvis hasta visualizar excreción vesical. Luego, a los 60 minutos postinyección, adquisición corporal desde el vértex de la calota hasta el tercio medio de los muslos, previa micción

12
CÁNCER DE PRÓSTATA
DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES



CARCINOMA DE LA PRÓSTATA DIAGNÓSTICO PATOLOGÍA

1. OBTENCIÓN DE MUESTRAS (Diagrama 13)

Aunque han sido propuestos múltiples esquemas para la obtención de muestras por punción ecodirigida de la próstata, aquellos en los que se ha demostrado mayor eficiencia para la detección de neoplasias clínicamente significativas utilizan un mínimo de 12 muestras remitidas en frascos separados, a fin de no sólo diagnosticar la presencia de la lesión sino también poder ubicarla topográficamente dentro de la glándula para optimizar su posterior detección tanto en tratamientos quirúrgicos como radiantes.

Es imprescindible que el patólogo reciba junto al material datos referidos al paciente tales como: edad, nivel sérico de antígeno prostático específico, tamaño de la glándula y características de la misma al tacto. En el caso de remisión de piezas de prostatectomía radical, es fundamental que se informe si el paciente ha recibido tratamiento hormonal o radioterapia previamente.

2. HISTOLOGÍA

El tumor maligno más frecuente de la glándula prostática es el adenocarcinoma. Dentro de este, el tipo histológico de mayor incidencia es el acinar. Si bien existen múltiples clasificaciones histológicas, la más utilizada y aquella en la que se ha demostrado mejor correlación con la evolución clínica es el Sistema de gradación creado por Donald Gleason en 1966 que ha ido sufriendo modificaciones, hasta llegar en la actualidad a la Nueva Clasificación de la OMS (2016), que divide los carcinomas en Grupos (Grupos de Grados)

La gradación de Gleason establece cinco patrones (grados 1 a 5). En la actualidad se duda de la existencia del grado 1 y es muy poco probable que se halle el grado 2 **en punciones biopsia** ya que éste suele originarse en la zona de transición, la que en general no es muestreada en este tipo de estudios, por lo que se aconseja utilizar sólo los grados 3 a 5. El "Score de Gleason" se obtiene sumando los dos patrones que predominen en la muestra estudiada y colocando en primer lugar el patrón dominante; si sólo se observa un patrón, éste se suma a sí mismo (p. ej.: 7: 4+3; 8: 3+5; 6: 3+3, etc.). Si se hallaran 3 patrones se consignarán el de mayor extensión y el de mayor grado de los 2 restantes.

A partir de estas modificaciones, la *International Society of Urological Pathology (ISUP)* en 2014 propuso una nueva categorización que fue aceptada por la OMS en 2016 y que combina los grados en 5 Grupos según su pronóstico:

Grupo 1: Score de Gleason ≤ 6 .

Grupo 2: Score de Gleason $3 + 4 = 7$.

Grupo 3: Score de Gleason $4 + 3 = 7$.

Grupo 4: Score de Gleason 8 ($4 + 4$; $3 + 5$; $5 + 3$).

Grupo 5: Score de Gleason 9-10 ($5 + 4$; $4 + 5$; $5 + 5$).

Esta graduación tiene una alta asociación con el pronóstico de la enfermedad, ya que presenta una alta correlación con el índice de recaída bioquímica. Además, permitiría abandonar el uso de una escala que, yendo del 2 al 10, sólo se utiliza del 6 al 10 provocando falsas interpretaciones por

parte de los pacientes. En una primera etapa se aconseja consignar ambas escalas. Por ejemplo: “Adenocarcinoma grado 4 + 3 (Score de Gleason 7) – Grupo de Grado 3 (OMS, 2016)

3. ELEMENTOS QUE DEBEN CONSIGNARSE EN EL INFORME HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMAS

I. Punciones

a. Score de Gleason y Grupo Pronóstico (OMS, 2016).

En el caso de que en cilindros remitidos como provenientes de diferentes regiones se observen patrones distintos, deberá consignarse un score separado. En el caso de que coexistan dos patrones, especialmente 3 y 4, debe informarse el porcentaje correspondiente al de mayor grado; por ejemplo: “Adenocarcinoma grado 3 + 4 (Score de Gleason 7), 40% de patrón 4 – Grupo de Grado 2 (OMS, 2016)”.

b. Cuantificación y extensión del compromiso

i. Número de cilindros comprometidos.

ii. Extensión de la infiltración en cada cilindro (en milímetros y/o porcentaje).

iii. Eventualidad de extensión extraprostática o de compromiso de las vesículas seminales.

c. Presencia de Neoplasia intraepitelial (PIN) de alto grado acompañante.

d. Tipo histológico (si difiere del adenocarcinoma clásico).

II. Prostatectomía Radical

a. Peso y volumen de la pieza (3 dimensiones en centímetros).

b. Score de Gleason y Grupo Pronóstico (OMS, 2016).

c. Cuantificación y topografía del compromiso

i. Ubicación del proceso (derecho, izquierdo, basal, medial, apical, etc.)

ii. Extensión de la infiltración (en centímetros cúbicos y porcentaje respecto al volumen total).

iii. En caso de hallarse compromiso multicéntrico, cada nódulo deberá graduarse con su Score de Gleason y Grupo Pronóstico propios.

d. Compromiso o no de cápsula, o tejidos periprostáticos y de existir, topografía y cuantificación de la extensión del mismo.

e. Compromiso o no de vesículas seminales.

f. Márgenes de resección: presencia o no de compromiso y, de existir, topografía y extensión del mismo.

g. Presencia de Neoplasia intraepitelial (PIN) de alto grado.

h. Tipo histológico (si difiere del adenocarcinoma clásico).

III. “Adenomectomías” y resecciones transuretrales

En caso de hallazgo de carcinomas en este tipo de piezas deberá consignarse Score de Gleason y Grupo Pronóstico y el porcentaje de compromiso en el material remitido (en centímetros cúbicos y porcentaje en extirpación quirúrgica y en número de “chips”, en el caso de resecciones transuretrales).

Lesiones sospechosas pero no diagnósticas de adenocarcinoma

En aproximadamente el 5% de las biopsias prostáticas existen circunstancias en las que los hallazgos histológicos hacen sospechar la presencia de un adenocarcinoma pero sin que se

observen signos morfológicos contundentes que permitan confirmarlo. En numerosos trabajos, ante esta situación, se utiliza el término “ASAP”, sigla en inglés para “Proliferación microacinar atípica”. Pero esta circunstancia no se limita sólo al hallazgo de acinos pequeños con características de atipia sino que incluye otras situaciones en las que el patólogo no puede expedirse en forma definitiva. En estos casos se sugiere extender el muestreo (desgaste) del material, realizar interconsultas con otros patólogos, de ser posible con experiencia en uropatología, y eventualmente intentar identificar mediante estudios inmunohistoquímicos presencia de células basales (citoqueratina clon 34 Beta E12 y/o p63) o marcadores con presencia frecuente en lesiones malignas (racemasa). Si la sospecha persiste se recomienda incluir en el diagnóstico: “Lesión sospechosa pero no diagnóstica de adenocarcinoma” y sugerir la realización de un nuevo estudio en un lapso de 3 a 6 meses con atención a la zona sospechosa pero con obtención de muestras de áreas adyacentes ipsilaterales y contralaterales, ya que la incidencia de diagnóstico de adenocarcinoma en estudios subsecuentes es de alrededor de 40%.

Cuando estas lesiones “sospechosas pero no diagnósticas” se asocian además con el hallazgo de *Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado*, el cuadro es denominado *Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grado con Glándulas Atípicas adyacentes (PINATYP)* y, en esta situación, la probabilidad de hallar un carcinoma en un muestreo posterior aumenta considerablemente.

Uso de estudios inmunohistoquímicos (IHQ)

El uso de técnicas de detección de células basales mediante citoqueratina 34 Beta E12 y/o p63 es útil ante una lesión sospechosa o para realizar diagnóstico diferencial entre PINAG y adenocarcinoma infiltrante. La presencia de estas células (demostradas por la positividad de alguno de estos anticuerpos) permite descartar la existencia de adenocarcinoma, **pero su ausencia no es sinónimo de lesión infiltrante** ya que puede haber acinos pequeños de características normales en los que las células basales no sean identificables.

La α -metilacil-CoA racemasa (AMACR) es un biomarcador que está presente muy frecuentemente en células de adenocarcinoma prostático y es útil para apoyar el diagnóstico de malignidad en lesiones sospechosas.

La demostración de antígeno prostático específico o de fosfatasa ácida prostática en tejidos puede ser de utilidad ante el caso de metástasis de adenocarcinoma en las que se sospeche la posibilidad de una neoplasia primitiva prostática o ante la presencia de tumores poco diferenciados en los que se quiera descartar otra posible estirpe tumoral (por ejemplo, urotelial). Se sugiere la realización en estos casos de ambas técnicas para disminuir la incidencia de falsos positivos o falsos negativos. Hay que tener en cuenta que en los adenocarcinomas prostáticos poco diferenciados o en pacientes tratados con deprivación androgénica puede haber menor expresión de estas sustancias.

3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE PRÓSTATA (OMS 2016). (Diagrama 13B)

TUMORES EPITELIALES

I. Neoplasias glandulares

1. Adenocarcinoma acinar

Es un carcinoma invasor constituido por células epiteliales prostáticas con diferenciación secretora, dispuestas en una variedad de patrones histomorfológicos que incluyen glándulas, cordones, células aisladas y planchas de células. Las células basales están ausentes.

Existen variantes de adenocarcinoma acinar:

- a. **Adenocarcinoma pseudohiperplásico:** variante morfológica de adenocarcinoma que forma estructuras papilares semejantes a las halladas en hiperplasia. Se homologa a patrón 3 de Gleason.
- b. **Adenocarcinoma atrófico:** presencia de estructuras que semejan glándulas atróficas que pueden determinar subdiagnóstico del adenocarcinoma por confundirlo con atrofia glandular. Se diagnostican en general como grado 3.
- c. **Adenocarcinoma microquístico:** glándulas de tamaño intermedio con dilatación quística, de contornos redondeados y con revestimiento aplanado. Pueden simular atrofia quística. Se les asigna grado 3.
- d. **Adenocarcinoma de glándulas "espumosas" (foamy gland):** raramente es puro. En general se presenta asociado a un adenocarcinoma acinar de tipo usual. Las células tienen abundante citoplasma espumoso, en general con núcleo picnótico que puede carecer de nucléolo. Lo más frecuente es que esta variante se encuentre en score 7.
- e. **Adenocarcinoma mucinoso (coloide):** muy raro en su forma pura. Consiste en grupos de células inmersas en abundante material mucinoso. Su grado se asigna de acuerdo a la arquitectura, independientemente de la mucina. En general se encuentran en score de Gleason 7 u 8.
- f. **Carcinoma de células "en anillo de sello":** constituido por células con grandes vacuolas intracitoplasmáticas que desplazan al núcleo hacia la periferia. Antes de diagnosticar esta variante corresponde descartar metástasis de probable origen digestivo. Se considera como patrón 5 de Gleason.
- g. **Adenocarcinoma con células gigantes pleomórficas:** es una variante excepcional y rara, con células gigantes pleomórficas de núcleos bizarros que remedan al carcinoma urotelial de alto grado. Es una variante muy agresiva, en general con score de Gleason 9.
- h. **Adenocarcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma):** neoplasia maligna bifásica con diferenciación epitelial y mesenquimática. En general los pacientes tienen antecedentes de adenocarcinoma acinar tratado con radioterapia y / o tratamiento hormonal. El componente epitelial es el de un adenocarcinoma acinar y el componente mesenquimático es variable (osteosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma, etc). Es de muy mal pronóstico.

2. Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado (PINAG)

Es una lesión a partir de la cual puede originarse un adenocarcinoma. En ella, si bien se observa atipía celular, ciertos rasgos arquitecturales como la pseudoestratificación nuclear y fundamentalmente la persistencia de células basales permiten considerarla como una neoplasia todavía no infiltrante ("in situ"). Se la observa en alrededor del 5% de las biopsias prostáticas. Se ha comunicado una incidencia media de diagnóstico de adenocarcinoma cercana a 30% en biopsias consecutivas al hallazgo de PINAG. Esta incidencia aumenta a 40% si la lesión es multifocal (4 o más cilindros). Si la lesión es unifocal (existe compromiso de sólo uno de los cilindros en el marco de un muestreo de 10 o más), el riesgo medio de hallar adenocarcinoma en biopsias consecutivas desciende a 24%, riesgo similar al de los pacientes con biopsia previa negativa. Se recomendaría entonces rebiopsiar al paciente con un intervalo de 3 a 6 meses en el caso de PINAG multifocal, y seguimiento clínico-serológico con eventual obtención de nuevas muestras, 12 meses después, en PINAG unifocal.

3. Carcinoma intraductal: es una neoplasia intraepitelial acinar o ductal con características morfológicas similares a las del PINAG pero con mayor atipía citológica y / o arquitectural. Se encuentra en general asociado a carcinoma acinar de alto grado. Puede tener un patrón de crecimiento sólido y / o cribiforme.

4. Adenocarcinoma ductal: corresponde al 3,2% de los cánceres prostáticos, en general asociado con adenocarcinoma acinar. En forma pura corresponde al 0,2 - 0,4% de los carcinomas prostáticos. Se origina como una lesión friable polipoidea en el interior de la uretra prostática o de los grandes conductos, por lo que suele provocar hematuria. Puede tener un patrón de crecimiento cribiforme, papilar o sólido. Se lo clasifica como grado 4 (si hay necrosis es grado 5).

II. Carcinoma urotelial

La mayoría de los carcinomas uroteliales que comprometen la próstata ocurre en el curso de un carcinoma urotelial de vejiga con compromiso concomitante de uretra prostática (15 - 48% de pacientes con cistoprostatectomía por cáncer de vejiga tiene compromiso de próstata). El carcinoma urotelial primario es muy infrecuente y se origina en uretra prostática o en la porción proximal de los ductos prostáticos. Para diagnosticarlo como primario, debe descartarse origen vesical del mismo.

III. Neoplasias escamosas

Son variantes poco frecuentes (menos de 0,6% de los cánceres prostáticos) y muy agresivas que aparecen generalmente en pacientes con tratamiento hormonal o actínico. No producen elevación del antígeno prostático específico. Se reconocen 2 variantes

- a. Carcinoma adenoescamoso
- b. Carcinoma escamoso

IV. Carcinoma de células basales (carcinoma adenoide quístico)

Neoplasia maligna compuesta por células basales. El antígeno prostático específico es normal. Se presenta con síntomas de obstrucción, y generalmente se diagnostica por RTU. Con IHQ es positiva para marcadores de células basales, y expresa CK7 en células lumbinales.

TUMORES NEUROENDOCRINOS

1. Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina

Por IHQ del 10 al 100% de los adenocarcinomas acinares expresa positividad con marcadores neuroendocrinos. No se recomienda utilizar estas técnicas en forma rutinaria, ya que la diferenciación neuroendocrina en estos pacientes no tendría influencia en la evolución.

2. Tumor neuroendocrino bien diferenciado

Extremadamente raro. Sólo se debe diagnosticar cuando se descarta el adenocarcinoma acinar concomitante (IHQ negativa para PSA). Clínicamente se comporta como carcinoma de próstata usual.

3. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas

Es idéntico a su contraparte de pulmón. Puede estar asociado a un carcinoma acinar. Al sector neuroendocrino no se le debe asignar score de Gleason. El sector acinar en general tiene un score >8.

4. Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Muestra diferenciación neuroendocrina en grandes nidos con empalizada periférica y necrosis central, con citología de carcinoma acinar de alto grado y elevado recuento mitótico. Es raro que sea puro. Tiene muy mal pronóstico.

TUMORES MESENQUIMÁTICOS.

- 1. Tumor estromal de potencial maligno incierto**
- 2. Sarcoma estromal**
- 3. Leiomioma**
- 4. Rabdomiosarcoma**
- 5. Leiomioma**
- 6. Angiosarcoma**
- 7. Sarcoma sinovial**
- 8. Tumor miofibroblástico inflamatorio**
- 9. Osteosarcoma**
- 10. Sarcoma pleomórfico indiferenciado**
- 11. Tumor fibroso solitario**
- 12. Tumor fibroso solitario maligno**
- 13. Hemangioma**
- 14. Tumor de células granulares**

TUMORES HEMOLINFOIDES

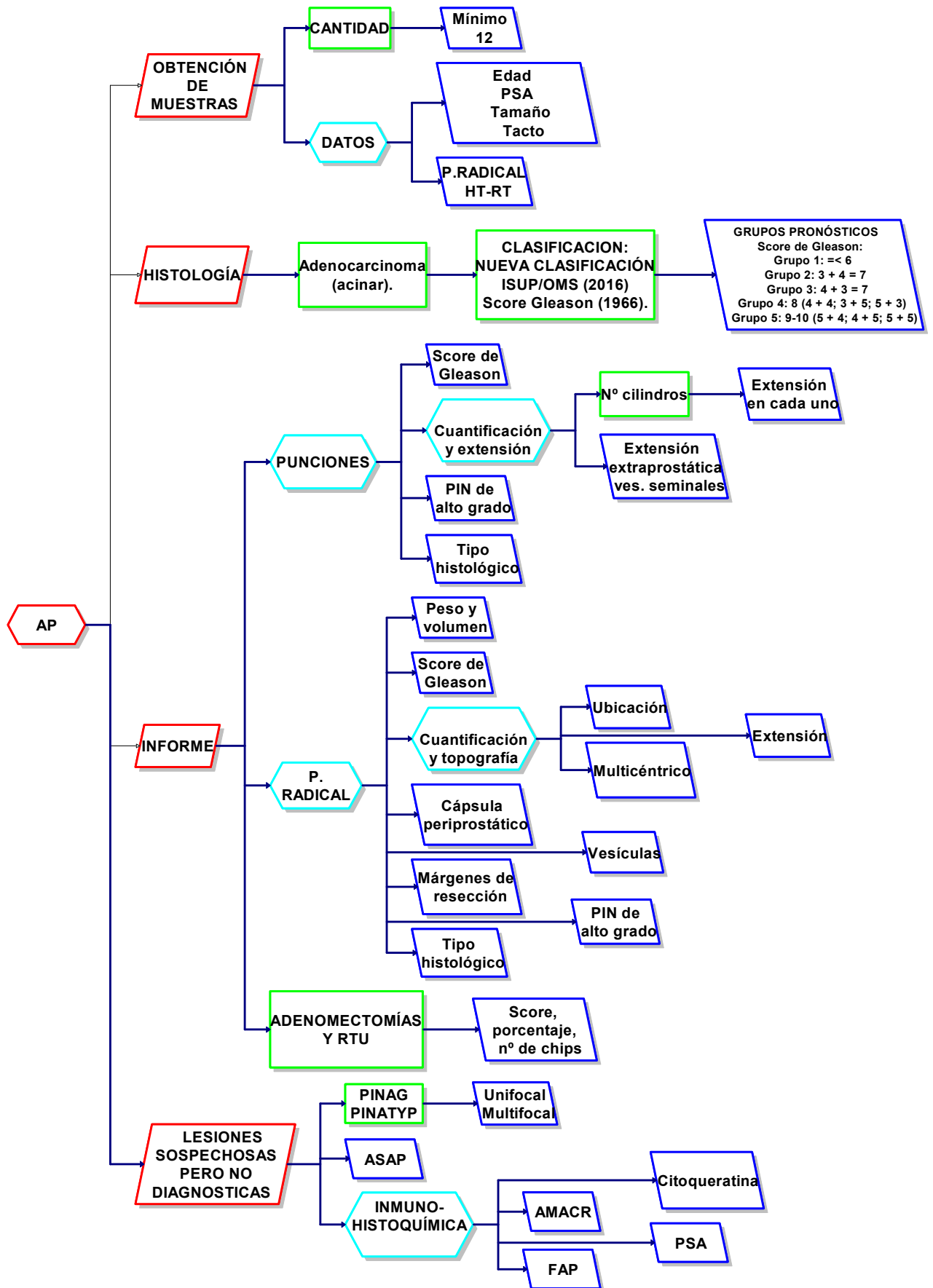
- 1. Linfoma difuso de grandes células B**
- 2. LLC / linfoma linfocítico**
- 3. Linfoma folicular**
- 4. Linfoma del manto**
- 5. Leucemia mieloide aguda**
- 6. Leucemia / linfoma linfoblástico B**

MISCELÁNEAS

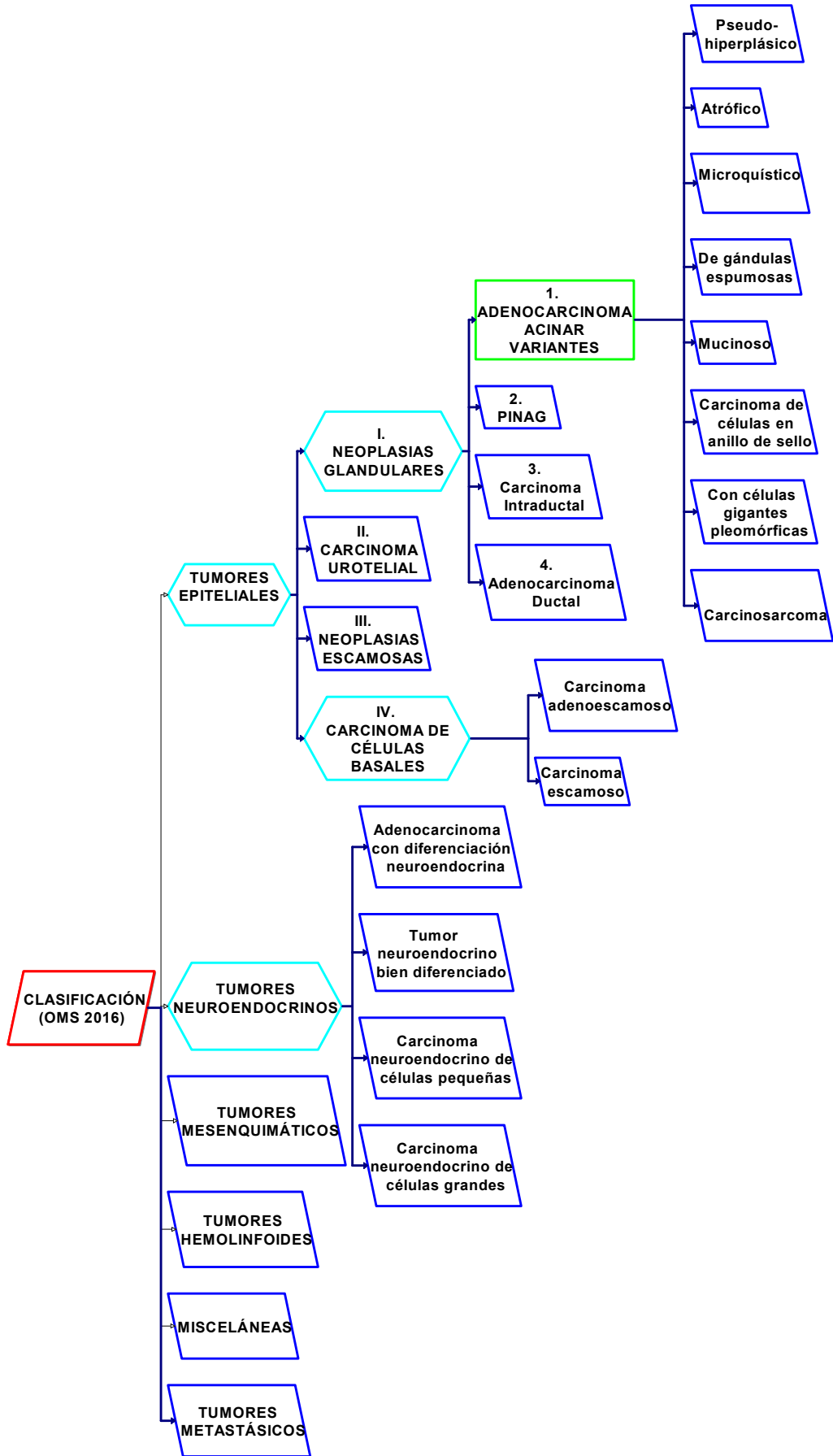
- 1. Cistoadenoma**
- 2. Nefroblastoma**
- 3. Tumor rabdoide**
- 4. Tumor de células germinales**
- 5. Adenocarcinoma de células claras**
- 6. Melanoma**
- 7. Paraganglioma**
- 8. Neuroblastoma**

TUMORES METASTÁSICOS

13
CÁNCER DE PRÓSTATA
PATOLOGÍA



13B
 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE PRÓSTATA (OMS 2016)



CÁNCER DE PRÓSTATA**ANEXO RADIOTERAPIA**

Las *opciones terapéuticas con intención radical* para el cáncer de próstata localizado, son la radioterapia (RT, externa y/o braquiterapia) o la prostatectomía radical (PR). Si bien no hay estudios clínicos aleatorizados (ECAs) que comparen cirugía y radioterapia, los resultados disponibles de series retrospectivas muestran igual efectividad.

Diversos estudios han demostrado que el **escalamiento de dosis** (rango de 74 a 81 Gy) tiene impacto significativo en el control local. Un meta-análisis sobre 7 ECAs, con un total de 2812 pacientes, demostró una reducción significativa de la incidencia de fallo bioquímico (FB) en pacientes tratados con dosis altas, tanto los pacientes de riesgo bajo, como riesgo intermedio y alto.

El ensayo del RTOG 0126 (*Radiation Therapy Oncology Group*) fase III, mostró reducción significativa de FB, progresión local, metástasis a distancia y mayor tiempo libre a los tratamientos de rescate.

Aumentar la dosis implicaría un mayor riesgo de toxicidad, tanto aguda como crónica, si no se utilizaran técnicas de alta calidad que deben incluir conformación y modulación de la intensidad del haz (IMRT/IGRT). Estas técnicas permiten administrar dosis más altas al volumen blanco, minimizando la irradiación que reciben los tejidos sanos, con mejores resultados terapéuticos. (Diagrama 14)

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA

La **Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)** es una forma de entrega de la radioterapia que permite optimizar la conformación del haz y de la dosis en el volumen blanco.

Eficientizar la ecuación costo/beneficio por aumento de la dosis sin incremento de la toxicidad, mejora los resultados.

ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) y las guías europeas 2015, consideran IMRT como técnica estándar para tratamiento de tumores que requieran altas dosis con criterio curativo.

La posibilidad de errores sistemáticos y/o aleatorios ocasionados por el movimiento del volumen blanco, disminuye notoriamente aplicando algún sistema de IGRT (implantes de fiduciaros, Cone Beam CT, etc.).

La **Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT)** se refiere a la adquisición de imágenes en 2 o 3 dimensiones antes de cada fracción de tratamiento, corrigiendo el posicionamiento en función a la ubicación real del tumor y los órganos de riesgo (OARs). Disminuye los errores aleatorios y sistemáticos que pudiesen producirse a lo largo del tratamiento. La verificación se puede efectuar mediante un implante, pre-tratamiento, de marcadores fiduciales dentro de la próstata (2D). Se pueden obtener también imágenes en 3 dimensiones – *Cone beam CT* - que permite la adquisición de TC dentro del acelerador lineal y la calidad de la

reconstrucción en un corto periodo de tiempo con el paciente en la posición de tratamiento, y superponerlas a la TC de planificación inicial. Estos sistemas de imagen permiten corregir los movimientos inter-fracción. Para aumentar aún más la precisión, existe un sistema de localización y seguimiento mediante transportadores electromagnéticos (*tracking*) para corregir además los movimientos intra-fracción. En los últimos años el uso de IGRT en cáncer de próstata se ha incrementado sustancialmente. La localización diaria de la próstata utilizando técnicas de IGRT es esencial para aplicar reducciones de márgenes, incrementar la precisión del tratamiento y reducir los síntomas relacionados con el tratamiento.

Hipofraccionamiento

Se sabe que el cáncer de próstata tiene una fracción de crecimiento baja, prolifera lentamente y su tiempo de duplicación potencial es largo. Estas características son comunes en los tejidos normales que, ante la irradiación, presentan reacciones tardías. Los tejidos de reacción tardía presentan curvas de supervivencia celular con un hombro ancho que se continúa con una caída brusca, caracterizándose por tener una relación α/β baja (α y β representan los componentes lineal y cuadrático de la curva de supervivencia celular). Se estima que el α/β en el cáncer de próstata es bajo, aproximadamente de 1,5 Gy. Para los tejidos normales la relación α/β es > 3 Gy, para el recto $\alpha/\beta > 5$ Gy. Un α/β bajo indica una mayor sensibilidad al uso de dosis por fracción más altas (*hipofraccionamiento*), sugiriendo una ventaja terapéutica en el uso del hipofraccionamiento en el cáncer de próstata.

Además de las ventajas radiobiológicas para el tumor, el hipofraccionamiento tiene ventajas en cuanto a la optimización de recursos (fundamental en Servicios de Radioterapia con alta carga asistencial, conveniencia para el paciente, disminución del número de sesiones y tiempo total de tratamiento, importante en áreas geográficamente extensas donde el paciente debe desplazarse grandes distancias).

Indicaciones: Pacientes de bajo riesgo y pacientes de riesgo intermedio seleccionados.

La **Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT)** es una forma de hipofraccionamiento extremo, en la que se administra la dosis total de radiación en una fracción única o un número muy limitado de ellas, lo que representa una dosis biológica muy elevada.

Los resultados preliminares de estudios de instituciones individuales fase II, muestran que la SBRT es técnicamente factible con baja morbilidad aguda [19].

ASTRO en sus políticas modelo sobre el uso de SBRT publicadas en 2014, considera la técnica como una alternativa apropiada para pacientes muy seleccionados de riesgo bajo e intermedio, aunque remarca que es necesario un seguimiento más prolongado para establecer definitivamente el papel de la SBRT, sus beneficios relativos y sus riesgos potenciales.

Radioterapia Externa Postoperatoria

La **radioterapia adyuvante** después de la prostatectomía radical se administra, aun con un PSA indetectable, en presencia de los siguientes factores de riesgo: Presencia de extensión

extracapsular (pT3a), invasión de vesículas seminales (pT3b) y/o márgenes quirúrgicos positivos. Se realiza 3 a 12 meses después de la cirugía para esperar la recuperación de la continencia. Su objetivo es reducir el riesgo de recaída bioquímica y local. Existe evidencia nivel I procedente de ECAs maduros que apoya la indicación de radioterapia postoperatoria tras PR en pacientes con factores patológicos de riesgo.

La **radioterapia de rescate** se administra cuando existe un PSA persistentemente detectable después de la PR o en casos de recaída bioquímica tras PR, definida como la elevación diferida del PSA después de haberse alcanzado un nivel de PSA indetectable tras la cirugía, siendo este PSA > 0,2 ng/ml en 2 determinaciones consecutivas. Su objetivo es reducir el riesgo de progresión local y la consecuente progresión a metástasis a distancia y muerte por cáncer de próstata.

Al igual que para el tratamiento definitivo del cáncer de próstata localizado, la técnica de radioterapia postoperatoria utilizada puede ser crucial cuando se administran dosis altas.

La evidencia demuestra que, una vez diagnosticado el fallo bioquímico, cuanto antes se administre la radioterapia de rescate mejores resultados se obtienen, y que el PSA previo a la irradiación debe ser lo más bajo posible, según las recomendaciones de la *ASTRO* y la *AUA* (*American Urological Association*) sobre radioterapia adyuvante y de rescate luego de la prostatectomía radical.

RADIOTERAPIA INTERSTICIAL

Braquiterapia

Es una opción de tratamiento radiante en estadios tempranos, que consiste en la entrega de altas dosis en un volumen determinado y bajas dosis en los tejidos sanos circundantes. El procedimiento más utilizado es el implante permanente de semillas de Yodo 125. La braquiterapia de alta tasa de dosis es otra modalidad, siendo variable el número de fracciones y dosis total, asociado o no con radioterapia externa. La selección de pacientes para braquiterapia debe ser muy cuidadosa, cumpliendo las condiciones de su indicación.

RECOMENDACIONES

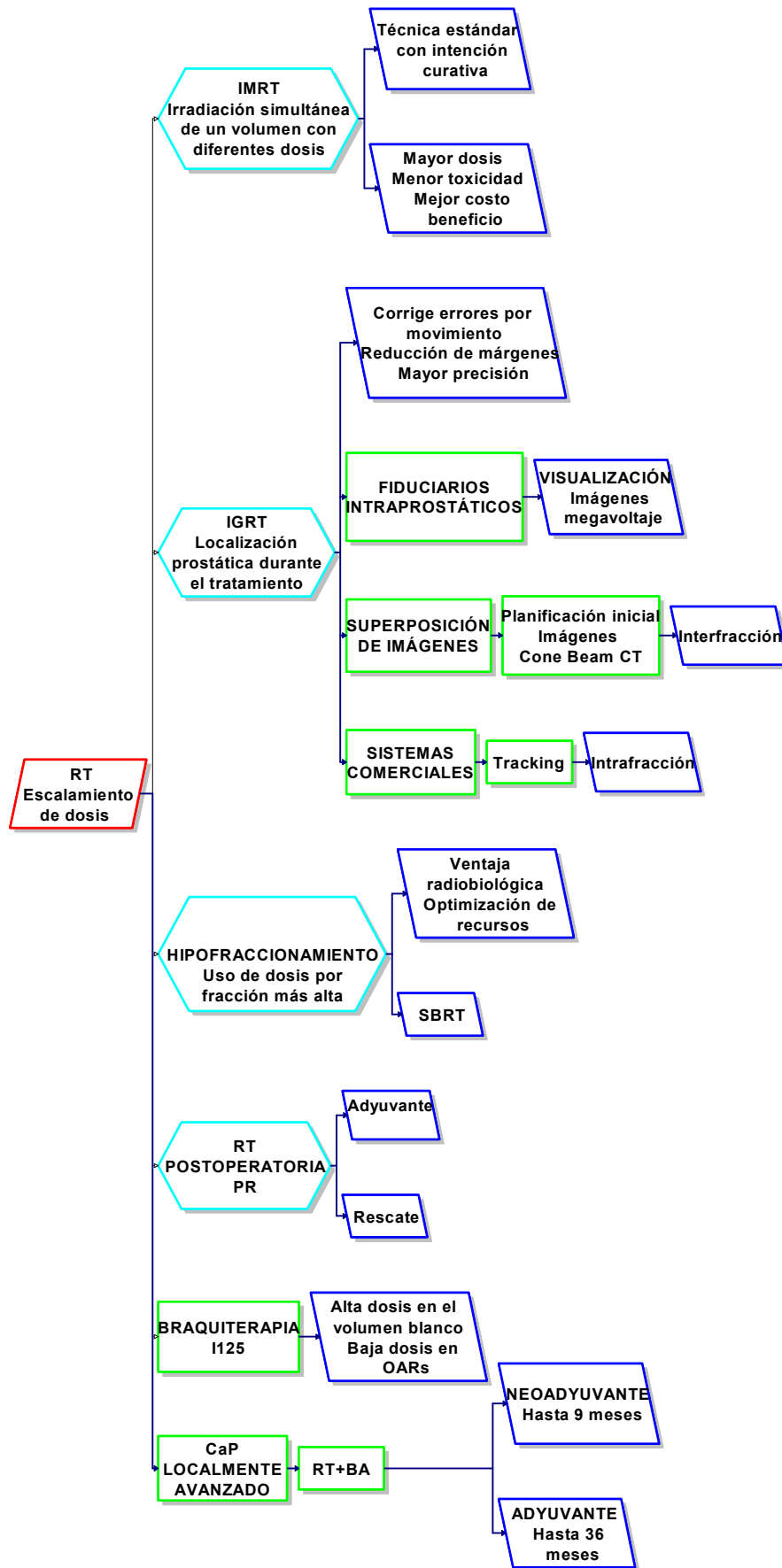
En pacientes con cáncer de próstata localizado en los que se indique radioterapia como tratamiento definitivo, como así también en los que se indique radioterapia postoperatoria, implementar como técnica estándar la IMRT/IGRT.

Se recomienda el uso de IMRT/IGRT porque ofrece mayor posibilidad de control local con altas dosis, menor toxicidad (aguda y tardía) y aumento de la supervivencia libre de enfermedad, con el consiguiente mayor tiempo libre a tratamientos sistémicos de rescate.

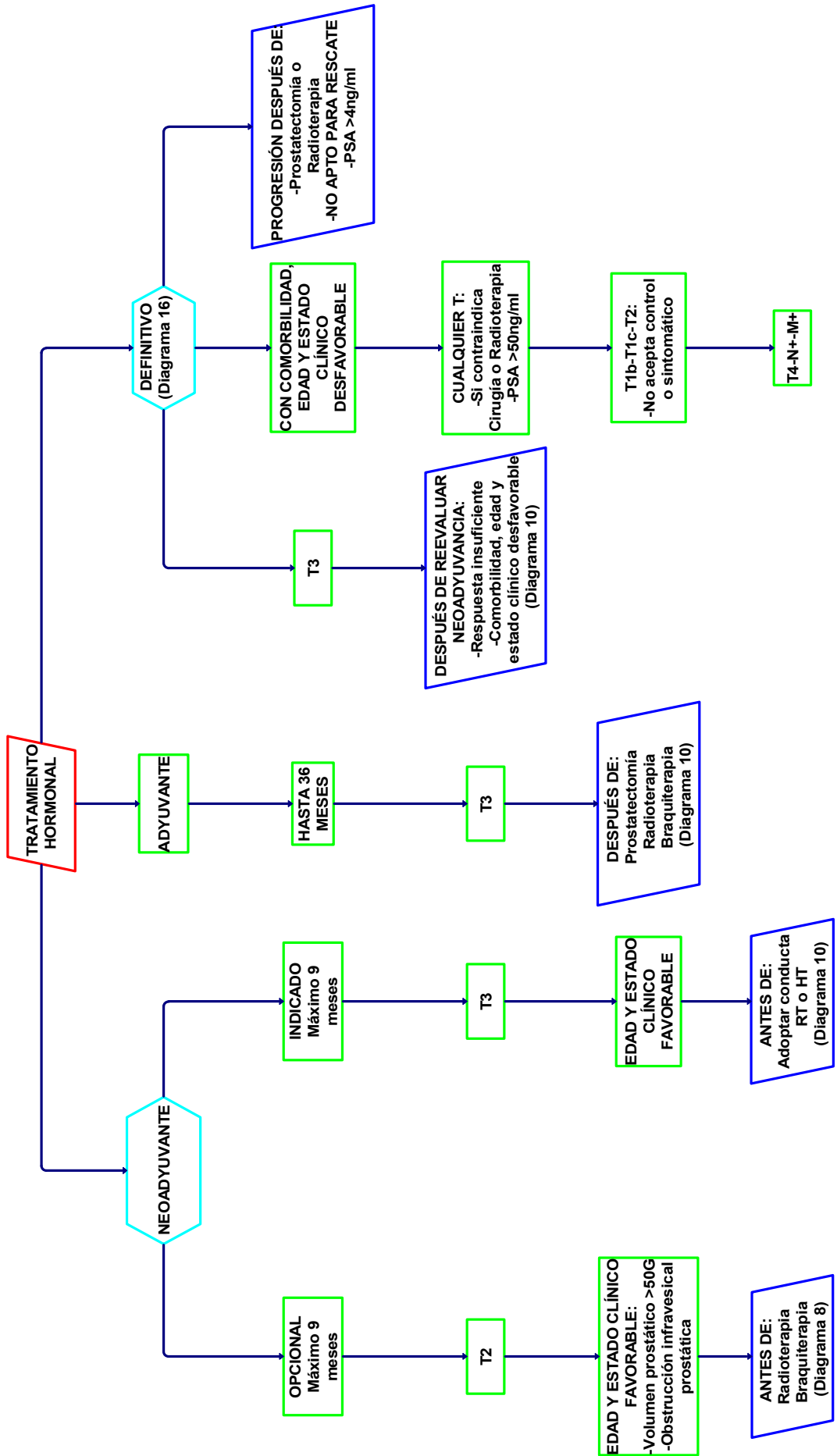
La IMRT/IGRT es indicación necesaria para alcanzar dosis eficaces y seguras en tratamientos con fraccionamiento estándar e hipofraccionados.

La radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) debería ser aplicada solo en Centros que aún no dispongan de la técnica de IMRT.

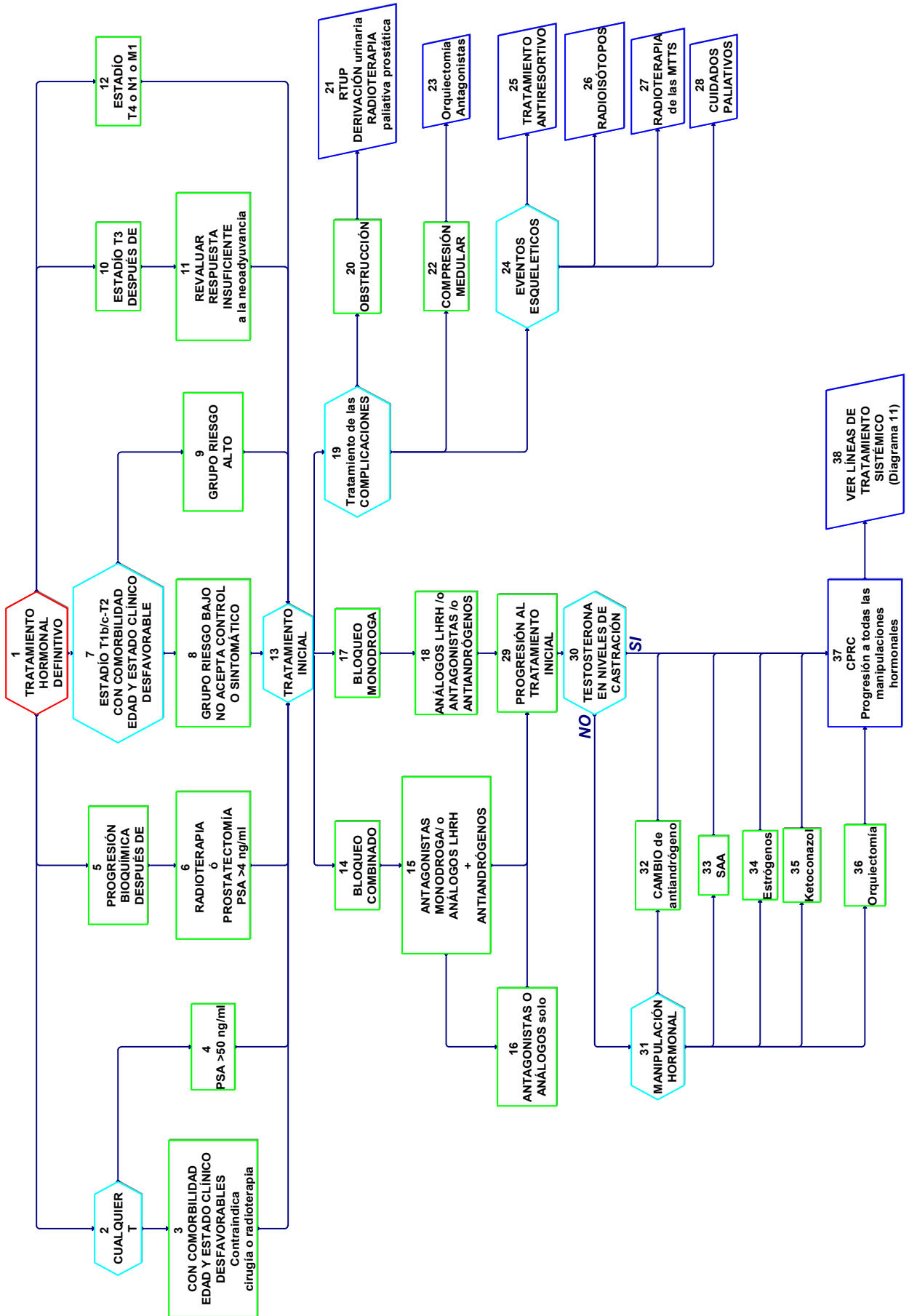
14
**CÁNCER DE PRÓSTATA
 RADIOTERAPIA**



15
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO HORMONAL
INDICACIONES



16
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
TRATAMIENTO SISTÉMICO



**Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**

Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Asociación Médica Argentina

Federación Argentina de Urología

Instituto de Oncología Angel H. Roffo

Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Sociedad Argentina de Urología

2016

