

PRINCIPALES TUMORES UROLÓGICOS

2ª EDICIÓN

AUTORES:

Dr. Levin Martínez Carrancio
Dr. Matias Mancebo Applan
Dr. Federico López Ferreira
Dr. Ricardo Decia Mendizábal
Dr. Luis Lorenzo Restano

ISBN 978-9974-99-665-6

DEDICADO A:

A mis maestros en Urología

A los residentes, la gran razón del día a día

A Andrea, Sofia, Santiago y Valentina

A Bubú.

L.Martínez

A mis padres y a mi hermana por su apoyo incondicional

A mis profesores por su dedicación

M.Mancebo

A los que me acompañan en el aprendizaje de la Urología

F.López

A mis compañeros Urólogos.

A mis hijos

R.Decia

A mis maestros Urólogos

L.Lorenzo

Los Autores

AGRADECIMIENTOS

A todos los colegas y amigos que colaboraron en la realización del libro.

Al prof. Roberto Puente, los docentes y residentes de la Cátedra de Urología por el apoyo en la concreción de este proyecto.

Especial agradecimiento al Laboratorio Nolver por su apoyo incondicional desde el inicio, desde la idea....Muchas gracias.

AUTORES

Dr. Levin Martínez Carrancio

Profesor Agregado Titular de Urología, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Montevideo

Dr. Matías Mancebo Applan

Residente de Urología, Cátedra de Urología, Hospital de Clínicas, Montevideo

Dr. Federico López Ferreira

Residente de Urología, Cátedra de Urología, Hospital de Clínicas, Montevideo

Dr. Ricardo Decia Mendizábal

Ex Profesor Adjunto de Urología

Jefe de Servicio de Urología, Hospital Pasteur, Montevideo

Dr. Luis Lorenzo Restano

Urólogo del Hospital Militar, Montevideo.

CO-AUTORES

CO-AUTORES CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Dr. Diego Abreu (Urólogo Hospital Pasteur)

Dr. Martín Bertacchi (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Fermín Domenech (Residente de Urología, H Clínicas)

Dra. Fernanda Guillama (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Deusdedit Cortez Neto (Urologista do Hospital de Aeronáutica de São Paulo)

Dr. Stênio De Cássiozequi (Urólogo del AC Camargo Cáncer Center- São Paulo)

Dr. Jorge Clavijo (Prof. Agdo de Urología, Hospital de Clínicas)

Dr. Peter Rimington (Urólogo del The Esperance Hospital, Eastbourne, East Sussex, Uk)

Dr. Rene Sotelo (Jefe de Servicio C.I.M.I, Caracas)

Dr. José Rozanec (Prof.Titular de Urología UCA, Buenos Aires)

CO-AUTORES CAPITULO II – CÁNCER DE VEJIGA

Dra. Viviana Dieppa (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Edward Eguiluz (Prof. Adjunto de Urología ,H Clínicas)

Dr. Emanuel Montaña (Residente de Urología, H Clínicas)

Dra. Gabriela Waller (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Fernando Secin (Urólogo Oncólogo de La Fundación San Lázaro y CEMIC, Buenos Aires)

CO-AUTORES CAPITULO III – CÁNCER DE PROSTATA

Dra. Mariana Bastiani (Residente de Urología, H Clínicas)

Dra. Mariana Bogliachini (Residente de Urología, H Clínicas)

Dra. Uruguaya Rodriguez (Uróloga Hospital Militar)

Dra. Natalia Vivas (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Juan Yandian (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Octavio Castillo (Jefe de Urología, Indisa, Santiago de Chile)

Dr. Rafael Coelho (Jefe de Urología, Instituto del Cáncer, San Pablo)

Dr. Rodrigo Quintela (Jefe de Servicio de Laparoscopia, IPSEMG, Belo Horizonte)

Dr. Miguel Srougi (Prof. Titular de Urología, USP, San Pablo)

Dr. Fabio Torricelli (Urólogo del Instituto de Cáncer, San Pablo)

CO-AUTORES CAPITULO IV – CÁNCER DE PENE

Dr. Roberto De Los Santos (Prof. Adjunto de Urología, H. Clínicas)

Dr. Diego Paciel (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Ruben Suarez (Urólogo Hospital Pasteur)

Dr. Miguel Machado (Urólogo Hospital Pasteur)

CO-AUTORES CAPITULO V – CÁNCER DE TESTÍCULO

Dr. Diego Book (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Rodrigo Melogno (Urólogo del H Militar)

Dr. Maximiliano Uturburu (Asistente de Urología, H Clínicas)

Dr. Leonardo Perroni (Prof. Adjunto de Urología, H Clínicas)

Dr. Martín Varela (Residente de Urología, H Clínicas)

Dr. Fernando Secin (Urólogo Oncólogo de La Fundación San Lázaro y CEMIC, Buenos Aires)

Dr. Clovis Fraga (Urolaparoscopista del IMIP, Recife)

Dr. Antonio Cruz (Urolaparoscopista del IMIP, Recife)

Dr. Guilherme Lima (Urolaparoscopista del Imip, Recife)

CO-AUTORES ANEXOS FINALES

Dr. Guillermo Rabellino (Asistente Interino de Urología, H Clínicas)

Dr. Carlos Arroyo (Urólogo Hospital Pasteur)

INDICE GENERAL

CAPITULO I: CÁNCER DE RIÑÓN..... 01
Dr. Levin Martínez, Dr. Diego Abreu , Dr. Martín Bertacchi , Dr. Fermín Domenech , Dra. Fernanda Guillama

ANEXOS CÁNCER DE RIÑÓN

ANEXO 1: BIOMARCADORES EN CÁNCER RENAL..... 57
Dr. Diego Abreu

ANEXO 2: MASAS RENALES PEQUEÑAS..... 73
Prof. Dr. José J. Rozanec

ANEXO 3: CIRUGIA PRESERVADORA DE NEFRONAS: PATRÓN ORO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL..... 94
Dr. Levin Martínez, Dr. Matias Mancebo

ANEXO 4: ESTRATEGIA OPERATORIA EN NEFRECTOMÍA LUMBOSCÓPICA.99
Jorge Clavijo Eiselei y Peter D Rimmingtonii

**ANEXO 5:
APORTES DE LA CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN CÁNCER RENAL....118**
Dr. Renè Sotelo.

**ANEXO 6:
FUTURO DA TERAPIA ALVO EM CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS.....121**
Dr. Stênio de CássioZequi, Dr. Deusdedit Cortez Neto

CAPITULO II: CÁNCER DE VEJIGA.....127
Dr. Levin Martínez, Dra. Viviana Dieppa, Dr. Edward Eguiluz ,
Dr. Matias Mancebo, Dr. Emanuel Montaña, Dra. Gabriela Waller

ANEXOS CÁNCER DE VEJIGA:

**ANEXO 1:
REVALORIZACION DE LA CIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER INFILTRANTE DE VEJIGA.....202**
Dr. Fernando P. Secin

CAPITULO III: CÁNCER DE PRÒSTATA.....205

Dr. Levin Martínez, Dr. Federico Lòpez, Dra. Mariana Bastiani ,
Dra. Mariana Bogliachini , Dr. Matías Mancebo,
Dra. Uruguaya Rodriguez , Dra. Natalia Vivas, Dr. Juan Yandian

ANEXOS CÁNCER DE PRÓSTATA

ANEXO 1: RASTREAMENTO EM CÁNCER DE PRÓSTATA.....317

Dr. Fábio C. M. Torricelli, Dr. Rafael F. Coelho

**ANEXO 2: PSA ELEVADO CON BIOPSIA DE PROSTATA NEGATIVA:
QUE HACER?.....329**

Dr. Matías Mancebo
Dr. Levin Martínez

**ANEXO 3: PROSTATECTOMÍA RADICAL ABERTA EM
CÂNCER DA PRÓSTATA.....337**

Miguel Srougi

ANEXO 4: PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA.....346

Dr Rodrigo Quintela

**ANEXO 5: PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA ASISTIDA
POR ROBOT.....350**

Dr. Arquímedes Rodríguez-Carlin, Dr. Octavio A. Castillo

CAPITULO IV: CÁNCER DE PENE.....358

Dr. Levin Martínez, Dr. Roberto de los Santos, Dr. Diego Paciel,
Dr. Ruben Suarez.

ANEXOS DE CÁNCER DE PENE

**ANEXO 1: LINFADENECTOMIA INGUINAL LAPAROSCOPICA EN
CÁNCER DE PENE (VIEL).....392**

Dres Ruben Suarez Besio, Miguel Machado Bairo

CAPITULO V: CÁNCER DE TESTÍCULO.....402

Dr. Levin Martínez, Dr. Diego Book , Dr. Rodrigo Melogno,
Dr. Maximiliano Uturburu, Dr. Leonardo Perroni, Dr. Martín Varela

ANEXOS CÁNCER DE TESTICULO

**ANEXO 1: VALOR DEL VACIAMIENTO RETROPERITONEAL EN CÁNCER
NO SEMINOMATOSO DE TESTÍCULO.....488**

Dr. Fernando, P. Secin

**ANEXO 2: LAPAROSCOPIC PELVIC AND RETROPERITONEAL
LYMPHNODE DISSECTION.....495**

Dr. Clovis Fraga, Dr. Antonio Cruz y Dr. Guillerme Lima

CAPITULO VI: ANEXOS FINALES.....505

ONCOSEXOLOGÍA.....507

Dr. Arroyo

PET EN UROLOGÍA.....513

Dr. Rabellino

PRÓLOGO

PRÓLOGO

La confección de un libro no es tarea fácil, y más aún si se deben elegir y coordinar la labor de otros profesionales. En este caso, el trabajo muestra su utilidad, habiéndose logrado un ejemplar interesante y actualizado del conocimiento de expertos internacionales en las diferentes áreas de la Urooncología.

En muchos capítulos, una bibliografía amplia nos permite transitar por los caminos actuales del conocimiento.

A lo largo de sus páginas se pueden encontrar las experiencias de cada uno y sus opiniones muchas veces entrelazada con las de otros profesionales, en la labor ímproba, de intentar volcar los conocimientos actuales, en cada paciente para suministrarle lo mejor.

Dado que este libro está dirigido a jóvenes especialistas, me permito recordarles, que la medicina no es una ciencia, que sí usa elementos del método científico, y que se aproxima en casos de medicina traslacional, al aplicar en estudios controlados los resultados de la investigación básica a la clínica. Esto, ni mucho menos reduce el inmenso valor y la gran dificultad de la profesión, pero lleva a reflexionar que debemos ser cautos con la interpretación de fórmulas o resultados inmediatos, y que el sentido común, unido a un importante conocimiento de cada patología, deben orientarnos en todo momento, ante la necesidad o no de cambiar una terapéutica.

En algunos temas, el autor al referirse a todos los posibles métodos, fundamentalmente diagnóstico, ha tenido el buen tino de subrayar, lo que es de utilidad actual, separándolo de las posibilidades aún no demostradas de los otros. Aquí también se debe insistir, en que el mejor profesional es el que llega a un diagnóstico exacto, con el menor número de exploraciones correctamente indicadas, y que en este momento de la evolución de los países, se podría agregar, que sería perfecto que las mencionadas pruebas, fueran las más económicas.

Finalmente no puedo más que felicitar a todos los autores de este libro, por su esfuerzo desinteresado en difundir las bases del tratamiento actual de los tumores Urológicos, y recomendar a los lectores, que aprovechen los conocimientos del mismo.

Dr. Eduardo Zungri

CAPITULO I

CÁNCER DE RIÑÓN

**Dr. Levin Martínez, Dr. Diego Abreu , Dr. Martín Bertacchi ,
Dr. Fermín Domenech , Dra. Fernanda Guillama**

CÁNCER DE RIÑÓN

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años el Cáncer Renal (CR) ha incorporado nuevos conceptos en muchas de sus áreas. Existe un aumento de la prevalencia de este tumor a expensas de tumores incidentales de pequeño tamaño lo que trae aparejado como veremos conceptos nuevos respecto al diagnóstico y tratamiento de estos tumores.

La genética ha dado pasos importantes y los marcadores moleculares intentan definir más claramente a este tumor tan heterogéneo cuyo comportamiento puede variar desde el curso indolente hasta una diseminación metastásica de gran agresividad y sin respuesta a ningún tipo de tratamiento sistémico.

Actualmente las series publicadas muestran un porcentaje superior al 60% de tumores incidentales por lo tanto la presentación clínica y el diagnóstico de esta patología ha cambiado sustancialmente.

Las técnicas por imagen son imprescindibles para el diagnóstico, estadificación y planificación de la terapéutica del CR, la Resonancia Magnética ocupa cada día un lugar mayor en el estudio de las masas renales quísticas complejas, en la valoración de la extensión VCI. Las reconstrucciones vasculares y sustracción de imágenes permiten planificar la terapéutica de estos tumores de forma muy precisa.

La introducción clínica del PET/TC ha permitido definir mejor las recidivas tumorales post nefrectomía aunque no ha tenido impacto en la etapa diagnóstica inicial de estos tumores.

La biopsia renal diagnóstica ha logrado un status impensable hace 10 años, la gran heterogeneidad de estos tumores hace imprescindible obtener a veces un diagnóstico histológico previo, en vista a ciertas conductas terapéuticas como la vigilancia activa, técnicas mínimamente invasivas como Hi-FU y Crioterapia o cirugía preservadora de nefronas (CPN).

El sistema TNM consolida el concepto de que el tamaño tumoral es un importante factor pronóstico, dividiendo los tumores en Estadío I según sean menores de 4 cm, entre 4 y 7cm o mayores de 7 cm, adjudicándole a cada uno un valor pronóstico diferente, aún dentro del mismo estadío.

Pocas cosas han cambiado tanto como el encare terapéutico del CR. Se consolida la posibilidad de Vigilancia en grupos seleccionados de pacientes. En los tratamientos intervencionistas, se generaliza el concepto de que la CPN debe ser el tratamiento inicial siempre que sea técnicamente posible pues existe evidencia que tiene iguales resultados oncológicos e impacta favorablemente en el riesgo de eventos cardiovasculares, riesgo de insuficiencia renal crónica, sobrevida global y calidad de vida de los pacientes.

A esto se suma el advenimiento de las técnicas mínimamente invasivas. La laparoscopia convencional y/o asistida por robot proporcionan al paciente una recuperación más rápida debido a la menor agresión de los tejidos y un efecto cosmético innegablemente superior a la cirugía convencional. Los tratamientos ablativos como HIFU y Crioterapia abren un nuevo escenario para el tratamiento mínimamente invasivo en cierto grupo de pacientes.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

El CR Metastásico, a partir de los estudios publicados en 2007 por Motzer, presenta la posibilidad de tratamiento con Terapias Blanco Moleculares, que si bien están lejos de lograr la cura de estos tumores metastásicos, abren un horizonte inexplorado hace 10 años y actualmente suman meses de sobrevida a pacientes en quienes poco podíamos ofrecer en estas circunstancias.

Estas terapias también han puesto en una nueva perspectiva la necesidad o no de tratamiento del tumor renal primario, actualmente existen 2 estudios en Fase III que intentan responder esta cuestión.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer renal conforma un grupo heterogéneo de tumores, que tienen en común el asentarse en el riñón, teniendo diferencias desde el punto de vista histológico, genético, comportamiento biológico y en su respuesta al tratamiento.

El carcinoma renal constituye aproximadamente el 3% de las neoplasias del adulto, ocupando el tercer lugar de los tumores urológicos luego del cáncer de próstata y vejiga; en el 85% de los casos corresponde a adenocarcinoma renal o carcinoma de células claras. Es responsable del 2 % de las muertes por cáncer, siendo considerado el tumor urológico más letal.(1)

En EE.UU. la tasa de incidencia ajustada para la edad es de 15.3 cada 100000 habitantes por año, con una tasa de mortalidad de 4.0 cada 100000 habitantes por año.(2) Se ha registrado un aumento en la incidencia en las últimas dos décadas, de más de 30% (2 a 4%) anual(3), viéndose acompañado en un incremento absoluto en el número de casos en todos los grupos de edad, a tal punto que entre 3 a 7% ocurren en pacientes menores de 40 años.(4)(5)

La edad de mayor incidencia es entre los 50 y 70 años, la media de presentación es entre 60 y 65 años, siendo la relación hombre / mujer: 2/1.(6)

En Uruguay los datos epidemiológicos indican un incremento en la incidencia en los últimos años tanto en hombres como en mujeres, al igual que la mortalidad en ambos sexos. Ocupa el sexto lugar, con tasas de incidencia y mortalidad, ajustadas por edad de 12.22 y 6.4 casos por 100.000 respectivamente.(7)

En los últimos años el avance en los métodos diagnósticos impulsado por la prodigación y mejora de los estudios imagenológicos, ha incrementado la incidencia de cánceres renales órgano confinados, presentándose muchas veces como "incidentalomas". En 40 a 45% de los casos se presentan clínicamente localizados, en 30% localmente avanzados y en 20 a 30% se presentan como enfermedad metastásica.

De los pacientes sometidos a nefrectomía por cáncer renal clínicamente localizado, 20 a 40% van a desarrollar enfermedad metastásica en la evolución, y morirán por cáncer.(8)

Los órganos afectados por orden de frecuencia son: pulmón, ganglios linfáticos, hueso, hígado y suprarrenales; no obstante esta neoplasia es propensa a metastatizar en sitios inusuales bien documentados; por ejemplo, en 15% de los casos a la región de cabeza y cuello.(9)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Esta migración de estadio en favor del carcinoma renal órgano confinado no se acompañó de una migración respecto de la mortalidad esperada, lo cual en parte es explicado por el diferente e impredecible potencial biológico de estos tumores, el que aún permanece desconocido.

Respecto a la base genética del carcinoma renal, se ha observado la delección del brazo corto del cromosoma 3, dando lugar a la pérdida de genes supresores, con aumento de la susceptibilidad de padecer este carcinoma.

Los tumores renales, en general son únicos y unilaterales. En la bilateralidad sincrónica o asincrónica, se refieren porcentajes variables. En la década del 90, se estimaba una frecuencia del 2 al 4% de los casos y en estudios más recientes este índice aumentó del 4 al 15 %; ello puede estar relacionado al incremento del número de tumores anuales.

La multicentricidad es de aproximadamente un 10 a 20 %; siendo más frecuente en la estirpe papilar o en la enfermedad familiar. Si se la relaciona al tamaño del tumor, en aquellos de hasta 3 cm, la posibilidad de multicentricidad es de 0 al 3%.⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾

En casos de multicentricidad está descripta la asociación con oncocitoma en el 2 hasta 10 % de los casos, aquí el carcinoma suele ser de bajo grado de malignidad y estadio.⁽¹²⁾

La mayoría de los tumores son esporádicos, en un 4 % son familiares como en la enfermedad de Von Hippel Lindau.

Los pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau representan una incidencia mayor de cáncer renal así como de su bilateralidad.

Recientemente se han establecido principios útiles respecto a las masas renales en la enfermedad de Von Hippel Lindau: los carcinomas de células renales unilaterales son la forma más frecuente (43%) y la mayoría de estas lesiones (58%) son solitarias; la afectación unilateral difusa es infrecuente; se observa afectación renal no difusa en el 39% de los casos; la forma bilateral y difusa ocurre en el 17% de los pacientes, forma esta que requiere nefrectomía bilateral y trasplante renal.

Aproximadamente un 25% del total de estos pacientes pueden ser tratados mediante nefrectomías parciales, actualmente, dada la alta frecuencia de multicentricidad y bilateralidad de estos tumores, se plantea controlarlos hasta un tamaño mayor de 2-3cm para evitar reintervenciones ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾

En suma: el Cáncer Renal es un tumor de baja incidencia, su forma de presentación más frecuente es la incidental, generalmente son esporádicos pero existen formas familiares vinculadas sobre todo al VHL, estos tumores tienen la particularidad de ser multicéntricos y bilaterales, lo que tiene implicancias terapéuticas.

ETIOLOGÍA

Al igual que la mayoría de neoplasias malignas su etiología es desconocida, estos tumores parecen originarse en el túbulo contorneado proximal, en la misma célula que origina los adenomas renales.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Múltiples agentes etiológicos han sido vinculados al carcinoma de células renales, pero aún no se han responsabilizado a ningún agente específico.

Dos formas de carcinoma de células renales son reconocidas, una forma esporádica y otra hereditaria, esta última presente en el 10% de los casos.

Los carcinomas renales hereditarios se manifiestan a edades más tempranas, habitualmente son multifocales y bilaterales, los más frecuentes son la enfermedad de Von-Hippel-Lindau (VHL), el carcinoma renal papilar hereditario tipo 1 y tipo 2 (CR leiomioma hereditario), el carcinoma renal cromóforo hereditario asociado con la enfermedad de Birt Hogg Dubé, y el Complejo Esclerosis Tuberosa.(15)

Como factores de riesgo se incluyen el tabaquismo, con una relación directa dosis / tiempo-efecto. En promedio, los fumadores tienen un 50% de aumento en el riesgo de cáncer renal. El riesgo aumenta con el número de cigarrillos fumados al día.

Las personas que fuman más de 20 cigarrillos/día aumentan su riesgo en un 60 a 100% en comparación con las personas que nunca han fumado. El riesgo de cáncer renal disminuye después de dejar de fumar.

Como grupo, los ex fumadores tienen un 25% más de riesgo.(16)

Aquellos ex tabaquistas de 10 o más años tienen un riesgo similar a los que nunca fumaron.(17)

Un estudio publicado en 2011 estima que más del 29% de los casos de cáncer de riñón (incluyendo la pelvis renal y el uréter) en los hombres y alrededor de 15% en las mujeres en el Reino Unido en 2010 fueron causadas por tabaquismo.(18)

Se vinculan factores dietéticos como la dieta occidental caracterizada por alto contenido graso y proteico, así como la obesidad. La obesidad es un factor de riesgo establecido para el cáncer de riñón, tanto en hombres como en mujeres.

El riesgo aumenta en un 24% en hombres y 34% en mujeres por cada 5 puntos adicionales en el índice de masa corporal (IMC).(19) Un estudio publicado en 2011 estima que alrededor del 25% de los casos de cáncer de riñón en los hombres y 22% en mujeres en el Reino Unido en 2010 se vincularon al sobrepeso.(20)

Los mecanismos propuestos para explicar la fuerte asociación con el exceso de peso corporal incluyen, niveles elevados de insulina, estrógenos, factores de crecimiento, y cambios en el metabolismo del colesterol o el sistema inmunológico.(21)

Múltiples agentes ocupacionales han sido informados asociados al CR. Trabajadores de la industria del metal expuestos al cadmio, amianto y asbesto han visto aumentado el riesgo relativo de cáncer renal.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La exposición a agentes químicos como los hidrocarburos aromáticos también han sido relacionados.(22)

El uso de antihipertensivos de forma crónica, como los diuréticos, también ha sido asociado a un mayor riesgo de cáncer renal.

Se ha visto más en mujeres que quieren disminuir de peso que en aquellas tratadas por su hipertensión arterial.

De acuerdo con un meta-análisis, el riesgo de cáncer de riñón aumenta en un 60% en aquellos con antecedentes de hipertensión arterial.(23)

Hay una tendencia al aumento de riesgo con cifras cada vez más elevadas de presión diastólica y sistólica.(24)

El riesgo de cáncer de riñón disminuye si la hipertensión es controlada y reducida.(25)Un estudio de los EE.UU. estima que 24% de los casos de carcinoma de células renales en las mujeres y el 15% en los hombres están vinculados a hipertensión.(26)

Pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo por hemodiálisis, que desarrollan una enfermedad renal quística adquirida, son considerados de alto riesgo para el desarrollo de cáncer renal.(27)(28)

Los pacientes que reciben diálisis tienen un riesgo de tres a cuatro veces mayor de cáncer de riñón que la población general, y este riesgo aumenta con el número de años en diálisis, siendo casi siete veces mayor en los pacientes en diálisis durante diez años o más.

Este aumento del riesgo se puede atribuir a la enfermedad renal subyacente.(29)(30)

La radiación gama y radiación X se consideran causas de cáncer de riñón. (31)

En suma: el CR se vincula a múltiples agentes etiológicos, entre los que se desatacan : tabaquismo, obesidad, hipertensión, IRC, exposición a radiación, factores ocupacionales y dietas ricas en grasas y proteínas

PATOLOGÍA

Los carcinomas de células renales son típicamente redondos, varían en tamaño desde algunos cm a tumores que ocupan toda la cavidad abdominal.

Generalmente no tiene una verdadera cápsula histológica y alternan áreas de tumor blando, amarillenta, con áreas de fibrosis y necrosis. Pueden verse calcificaciones que se disponen como puntillado o como placas.

Son habitualmente unilaterales, pero en un 2% de los casos se presentan en forma bilateral y su multicentricidad puede variar de 0 a 20 %.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Microscópicamente la característica del cáncer renal es la célula clara (aunque pocos tumores tienen exclusivamente células claras) y se pueden presentar bajo 4 formas predominantes: a) tumores de células claras (25%), b) tumores de células granulosas (15%), c) tumores mixtos (45%), d) tumores de células ahusadas (15%).

El grado de diferenciación celular, es dado por la forma, la dimensión de las células y el pleomorfismo nuclear en las áreas de mayor indiferenciación del tumor. El pronóstico de los pacientes se relaciona con el grado de diferenciación de esta neoplasia (Grados Furhman de 1 a 4 en orden creciente de agresividad).

El patrón histológico que con más frecuencia se asocia a multifocalidad es del tipo papilar.

La variedad sarcomatoide que presenta un patrón celular predominantemente fusiforme (ahusadas), tiene un comportamiento más agresivo y un pronóstico más desfavorable.(32)

No todos los tumores renales sólidos son malignos, los adenomas corticales renales, por lo general pequeños (aunque se han descrito de hasta 8 cm), pueden presentarse como tumores renales sólidos.

El oncocitoma es el tumor benigno que en más ocasiones se encuentra como tumor sólido y que no corresponde a un carcinoma de células renales.

El angiomiolipoma es un tumor benigno que generalmente puede diagnosticarse con facilidad mediante ecografía o tomografía debido a su alto componente graso, aunque el predominio del componente vascular o muscular puede semejarlo imagenológicamente a un adenocarcinoma renal.

Los tumores renales metastásicos son poco frecuentes y cuando ocurren pueden ser secundarismo de un primitivo pulmonar o de un linfoma con mayor frecuencia.(33)

A continuación resumimos las características clínicas de algunos tipos de tumores renales en sus distintas variedades histológicas.

Carcinoma Renal de Células Claras: es el tumor renal más frecuente, (aproximadamente 70%), la mayoría de ellos presentan delección del brazo corto del cromosoma 3, donde está el gen VHL. Su multicentricidad es aproximadamente 4% y su bilateralidad entre 0,5 y 3%. Presenta un peor pronóstico que las variedades cromóforo o papilar y el Grado de Furhman tiene un valor pronóstico independiente en estos tumores, con sobrevida de 85% a 5 años para los Grados I y 30% para los Grados IV.(34)

Carcinoma Renal Papilar: comprende un 10% de los tumores renales; existen dos variedades, Tipo I y Tipo II, tienen un comportamiento menos agresivo, sobre todo en su variedad Tipo I.

Carcinoma Renal Papilar Hereditario: este tumor es causado por la activación del proto-oncogen c-met y no tiene otras manifestaciones fenotípicas fuera del carcinoma renal.(35)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Carcinoma Renal Cromóforo: representa aproximadamente el 5% de los tumores renales; es el menos agresivo de los carcinomas renales, puede presentar diagnóstico diferencial con el Oncocitoma Renal y se han descrito alteraciones genéticas en múltiples cromosomas (1, 2, 6, 10, 13, 17, 21). (36)

Carcinoma Renal asociado a Traslocación Xp11: si bien es poco frecuente (2%) representa la mayoría de los carcinomas renales en niños y jóvenes, la variante alveolar sarcomatoide (ASPL) es la de peor pronóstico.(37)

Carcinoma de Células Renales no Clasificable: estos tumores que llegan al 4%, son de alto grado, alto estadio y escasa sobrevida.(38)

Este breve resumen de las diferentes lesiones renales, impone al urólogo actuar con cautela en el abordaje y tratamiento de las masas renales.

Conviene recordar que no todos los cánceres renales son sólidos y que no todas las masas renales sólidas son cánceres.

En suma: el CR es un tumor fundamentalmente primario, la variedad histológica más frecuente es la de Células Claras, la variedad Papilar se asocia con mayor multicentricidad, las variedades Sarcomatoide y Renal No Clasificable son las de peor pronóstico y la Cromòfoba la de mejor pronóstico. El Grado Histológico es un factor pronóstico independiente.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En las series clásicas aproximadamente un 30 % de los pacientes se presentan con metástasis al momento del diagnóstico y esto tiene relación con el tamaño del tumor; ya que las metástasis ganglionares son encontradas en un 8% de tumores menores de 5cm pero en un 80% de los tumores mayores de 10 cm.

De aquí la importancia del diagnóstico incidental, que detecta en general pequeños tumores asintomáticos, los que se encuentran frecuentemente en estadios precoces de la enfermedad.

Los hallazgos incidentales representan en las series actuales entre el 50 y el 60 % de las formas de diagnóstico de cáncer renal. Si consideramos únicamente los tumores renales menores de 3 cm, el diagnóstico incidental es responsable del 77 % de los casos.

La sintomatología clínica del cáncer renal es muy variada y la clásica triada hematuria, dolor y tumoración lumbar se ve actualmente en menos de 10% de los casos, siendo estos en general tumores avanzados.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la hematuria (60%) y el dolor en flanco y/o masa palpable (30%).

Otros síntomas vinculables a la enfermedad pueden ser: pérdida de peso, fiebre, anemia, hipertensión arterial, ya sea secundaria a una obstrucción segmentaria de la arteria renal o a la producción por el tumor de renina o sustancia similares.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Pueden verse también manifestaciones por obstrucción de la vena cava, como ser varicocele derecho agudo, edemas de miembros inferiores, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, y desarrollo de la circulación colateral suplementaria.(39)(40)

Pocos tumores se asocian con tal diversidad a síndromes paraneoplásicos; se incluyen aquí las manifestaciones secundarias a la acción de sustancias producida por el tumor como ser renina (hipertensión arterial), prostaglandinas y paratohormona (hipercalcemia), eritropoyetina (policitemia), gonadotrofina coriónica humana (ginecomastia).

El síndrome de Stauffer está relacionado con una disfunción hepática no metastásica que se caracteriza por hepatoesplenomegalia con aumento de la fosfatasa alcalina y la alfa 2 globulina.

Estas alteraciones habitualmente desaparecen con la extracción del tumor, su persistencia luego de la nefrectomía indica presencia de tumor residual o metastásico, por lo que pueden ser utilizados como marcadores tumorales para el seguimiento después de la nefrectomía.(41)

En suma: La sintomatología clínica puede ser muy variada, la hematuria y el dolor lumbar suelen ser los síntomas más frecuentes. En series actuales, los tumores incidentales son la forma de presentación más frecuente.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La sospecha de un cáncer renal puede ser evidente en un paciente con la sintomatología descrita, pero debe ser confirmada mediante estudios imagenológicos que comprenden la ecografía, la tomografía y/o la resonancia nuclear magnética.

La urografía, estudio por excelencia para el diagnóstico de procesos expansivos renales ya fueran sólidos o quísticos, antes del advenimiento de la ecografía, ha sido hoy totalmente sustituida por los exámenes antes mencionados, conservando una eventual indicación, en caso de sospecha de tumores de la vía excretora.

Patologías como ser los quistes renales complejos, oncocitomas, abscesos renales o angiomiolipomas pueden ofrecer dudas diagnósticas con el carcinoma renal; en estos casos existen elementos clínicos y patrones imagenológicos que nos pueden permitir definir el diagnóstico en estas situaciones.

QUISTES RENALES COMPLEJOS

En 1986, Bosniak describió y clasificó los quistes renales en 4 tipos. Los aspectos esenciales para esta clasificación se centraron en la evaluación de: a) su contenido: densidad, presencia de componentes sólidos o septos, b) sus paredes: regularidad, densidad, presencia de calcificaciones, características de las mismas y realce con contraste intravenoso, c) presencia de septos: número, localización, tamaño, y realce con la administración de contraste intravenoso.(42)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

TIPO I: es el típico quiste simple, benigno, que no genera duda diagnósticas y puede ser evaluado y seguido mediante ecografía.

TIPO II: son lesiones quísticas complejas con bordes y/o septos mínimamente calcificados, que pueden contener líquido de densidad algo aumentada y que pueden presentar también un bajo potencial maligno, por lo que son lesiones cuya conducta terapéutica puede generar controversias (cirugía vs vigilancia)

TIPO II F: cuando las alteraciones sugieren algún riesgo mayor de malignidad, se clasifican en II F (de Follow up), y deben ser seguidos estos pacientes en forma más estricta.

TIPO III: son quistes complejos con paredes y /o septos engrosados, que pueden realzarse levemente con el contraste intravenoso, con microcalcificaciones, cuyo contenido puede ser inhomogéneo y de mayor densidad que los quistes simples (más de 20 UH).

Son imagenológicamente indiferenciables de un carcinoma de células renales por lo que se considera de alto potencial maligno y se aconseja la exploración quirúrgica y/o biopsia para su diagnóstico mediante estudio anatomopatológico.

TIPO IV: son lesiones quísticas con base sólida, con numerosos tabiques y septos, que se realzan claramente con el contraste intravenoso, de bordes irregulares y grandes calcificaciones.

Se consideran un carcinoma de forma quística y deben ser tratados como un tumor maligno.

ABSCESOS RENALES

El diagnóstico de los abscesos renales presenta habitualmente una clara orientación clínica, aunque en algunos casos, pequeños procesos renales acompañados de cuadro febriles pueden plantear diagnósticos diferenciales con el carcinoma de células renales, sobre todo en aquellos tumores con centros necróticos.

En estos casos es prudente un seguimiento con tomografía luego de la resolución del cuadro clínico mediante el tratamiento antibiótico adecuado.

La persistencia de la lesión sospechosa puede ser indicación de biopsia diagnóstica o exploración quirúrgica.

ONCOCITOMAS

Si el tumor en la tomografía es de límites precisos, de bordes no calcificados, isodenso, con leve realce de contraste intravenoso y homogéneo, mostrando en el área central la característica imagen "en rueda de carro", el diagnóstico de oncocitoma es altamente probable.

La presencia de hemorragia, degeneración quística o necrosis son excepcionales en el oncocitoma. Esta distinción es importante en pacientes asintomáticos o de alto riesgo anestésico quirúrgico, en quienes la indicación de una cirugía podría no ser mandatoria.

ANGIOMIOLIPOMAS

La presencia de grasa en un tumor, usualmente excluye el diagnóstico de cáncer renal y virtualmente sería patognomónico de angiomiolipoma.

La mayoría de los pacientes con angiomiolipoma son de sexo femenino, de mediana edad, asintomáticas y con lesiones aisladas.

Los angiomiolipomas típicos, son ecográficamente tumores sólidos hiperrefringentes, hiperecocios y tomográficamente se presentan como tumores de densidad grasa.

Más difícil es el diagnóstico de angiomiolipoma cuando el componente graso es escaso y predominan el componente muscular y/o vascular.

La distinción entre cáncer renal y angiomiolipoma es particularmente importante en pacientes asintomáticos y con masas menores de 3-4cm, ya que en estos casos, de tratarse de un angiomiolipoma la conducta expectante puede ser válida.

En caso de pacientes sintomáticos o con masa mayores de 4cm, el riesgo de sangrado en caso de que se tratase de un angiomiolipoma es elevado, por lo que la cirugía se impondría en esta situación determinando el estudio anatomopatológico si se trata de un angiomiolipoma o de un carcinoma de células renales.

Cuando el sangrado retroperitoneal es la forma de presentación del cuadro clínico de angiomiolipoma, no caben las consideraciones diagnosticas diferenciales antes analizadas, ya que la imagenología está alterada por la sangre contenida en la fascia de Gerota y/o el retroperitoneo, siendo la exploración quirúrgica mandatoria.

En suma: El cáncer renal plantea diagnósticos diferencial con diversas patologías renales, entre las cuales se destacan los quistes renales complejos, angiomiolipomas, oncocitomas y absceso renal. Los quistes renales complejos tipo 2 son los que generan mayor controversia en la conducta a seguir (vigilancia vs cirugía), en cambio los tipo 3 y 4 son de resolución quirúrgica.

El angiomiolipoma típico es fácilmente distinguible del carcinoma renal por ecografía o tomografía, el problema diagnóstico se plantea cuando existe escaso componente graso, con predominio de los componentes muscular y/o vascular.

En general se acepta que los angiomiolipomas menores de 4cm, por su bajo riesgo de sangrado, pueden ser observados. Cuando exceden este tamaño el riesgo de hemorragia aumenta, por lo que debe considerarse la cirugía en estos casos.

ECOGRAFÍA

En los últimos 20 años la ecografía y la tomografía han revolucionado el diagnóstico y la estadificación del carcinoma de células renales.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La ecografía detecta procesos expansivos renales diferenciando entre los quistes simples, quistes complejos y masas sólidas.

Toda lesión ecográfica que no pueda ser claramente catalogada como un quiste simple debe ser estudiada mediante una tomografía o resonancia.(43)

Los quistes simples son tumoraciones ovoideas, bien delimitadas, de contenido líquido, sin ecos en su interior y de paredes regulares.

Por otro lado los cánceres renales se presentan ecográficamente como masas inhomogéneas, irregulares, sólidas y posiblemente con microcalcificaciones.

Respecto a la ecogenicidad, suelen ser hiperecogénicos, aunque pueden existir tumores isoecogénicos, de difícil diferenciación con el parénquima renal circundante, que obligan al uso de otros métodos imagenológicos para definir el diagnóstico.(44)

El agregado de Doppler a la ecografía puede mostrarnos una hipervascularización típica de los cánceres renales, aunque debemos recordar que un 20% de los mismos no son hipervascularizados.(45)

ECOGRAFÍA INTRA OPERATORIA

El uso de la ecografía intraoperatoria puede representar una ayuda en el caso de cirugía conservadora para guiar los planos de resección intra-renal.

A pesar de que pueda resultar atractivo el uso de este examen, la mayoría de los tumores multicéntricos potencialmente identificables por imagenología (mayores de 5mm) y los límites de resección quirúrgica, pueden ser claramente determinados mediante una tomografía o resonancia con reconstrucción, lo que limita la utilidad de la ecografía intraoperatoria.(45)

Otra posible utilidad de estudio es la identificación de pequeñas masas intrarrenales, no palpables ni visibles externamente durante la cirugía cuando se pretende realizar una cirugía conservadora de parénquima renal.(46)

TOMOGRAFIA COMPUTADA (TC)

La TC es el estudio por excelencia para el diagnóstico y estadificación del cáncer renal, debido a su sensibilidad y especificidad superiores a la ecografía y similares a la resonancia nuclear magnética, con costos inferiores a esta última.

Una TC óptima consiste en cortes cada 5mm, con secuencias rápidas antes y después de la inyección de contraste intravenoso y una medición de las unidades de Hounsfield (UH) de la masa a estudiar. En estas condiciones la TC establece el diagnóstico de cáncer renal en aproximadamente el 95% de los casos.

Las características de los tumores renales en la TC incluyen una masa de patrón predominante sólido, con densidad mayor a 25UH y márgenes irregulares que se realzan luego de la inyección de

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

contraste intravenoso en comparación con el parénquima normal circundante.

Pueden presentar áreas inhomogéneas en su interior por hemorragia o necrosis del tumor y microcalcificaciones centrales o periféricas.

Otro aporte de la TC es la estadificación locorregional y a distancia mediante la valoración de posibles metástasis linfáticas, hepáticas y óseas.

La gran dificultad en la detección de las metástasis linfáticas está dada por la posibilidad de falsos negativos por las existencias de micrometástasis no detectables por imagenología (aproximadamente 4-10%); y la existencias de falsos positivos correspondiente a ganglios aumentados de tamaño por reacciones de hiperplasia y no tumorales (cifras que se sitúan entre el 3 al 43%).(47)

La valoración del compromiso de la vena renal y la vena cava inferior puede también ser realizada mediante tomografía.

En este sentido este método permite una correcta valoración de la vena renal en aproximadamente 90% de los casos en los que existe compromiso de la misma por el tumor, o por extensión de un trombo tumoral en la vena renal.

Su sensibilidad es también superior al 90% en la detección de trombos tumorales en la vena cava inferior. La incidencia de compromiso de la vena renal en el cáncer renal, es de aproximadamente 30% y 4 -10 % para la vena cava inferior.(48)

Los estudios por imagen ya sea ecografía, tomografía o resonancia magnética, presentan dificultades en diferenciar entre trombos venosos organizados y trombos tumorales, de cualquier forma el tratamiento en ambos casos es la cirugía y el pronóstico no está dado por la existencia del trombo en sí o su extensión, sino por el grado de compromiso de la pared de los vasos aquí considerados y fundamentalmente por su asociación con compromiso linfático o sistémico.(45)

La tomografía debe incluir cortes torácicos en el estudio si el tumor renal es mayor de 4 cm para la valoración de posibles metástasis pulmonares, ya que su sensibilidad y especificidad son claramente superiores a la radiografía de tórax.(49)

Otra situación a considerar es la detección por tomografía de pequeñas masas sólidas renales, menores de 3cm y asintomáticas.

Bosniak recomienda que las lesiones mayores de 1,5cm y de más de 25 UH sean tratadas como potenciales cánceres por lo que se sugiere la exéresis quirúrgica, de preferencia mediante una cirugía conservadora de parénquima renal (dependiendo de diversos factores como ser topografía, edad del paciente, comorbilidad asociada, funcionalidad del riñón contralateral, etc).(50)

Aproximadamente un 10% de estos tumores no serán cánceres renales.

En pacientes de alto riesgo anestésico quirúrgico, con elevada comorbilidad asociada, edad avanzada y/o insuficiencia renal, con masas menores de 1,5cm; Bosniak plantea la posibilidad de vigilancia, ya que el riesgo de progresión y/o metástasis de estas lesiones, aunque se trataran de un cáncer renal, es aceptablemente bajo.(51)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM tiene sin dudas indicación formal en pacientes con antecedentes de alergia severa al contraste intravenoso, pacientes que no pueden recibir radiación o mujeres que estén cursando un embarazo.

También puede indicarse la RM en casos de procesos expansivos que generen dudas diagnóstica sobre su naturaleza en la tomografía; en este sentido estudios prospectivos evaluando la sensibilidad y especificidad de la RM frente a la TC no han mostrado diferencias significativas entre ambos métodos en el diagnóstico de tumores renales o su estadificación.(52)

La resonancia tiene indicación en aquellos pacientes portadores de un tumor con trombo en la vena cava inferior, para determinar la correcta extensión y topografía de extremo del trombo, a fin de decidir la técnica quirúrgica a emplear.

Las imágenes con reconstrucción anatómica, sea por TC o RM, tienen cada día mayor indicación en la planificación de cirugías preservadoras de nefronas , sobre todo si esta se realiza por técnicas mínimamente invasivas.

ESTUDIOS CON RADIOISÓTOPOS

Los estudios con Tecnecio 99 o galium 67 pueden aportar datos sobre la función del parénquima renal y en ocasiones pueden ayudar a diferenciar masas hipodensas renales, sobre todo cuando corresponden a procesos inflamatorios o infecciosos.

El galium 67 se considera un importante radiofármaco para el diagnóstico de linfomas.(53)

TOMOGRAFÍA CON EMISION DE POSITRONES (PET/TC)

Este método valora la diferenciación en el metabolismo de derivados de la glucosa que se encuentra alterado en las células tumorales respecto a los tejidos normales o procesos renales benignos por un déficit enzimático (glucosa 6 fosfatasa); lo que hace que se acumulen en la célula tumoral, derivados del metabolismo de la glucosa que no lo hacen las células normales.

Esto se traduce en una separación del tumor en áreas de parénquima normal en las imágenes tomográficas.

Esta modalidad diagnóstica parecería tener su indicación fundamentalmente en la detección de lesiones renales primitivas ocultas o la localización de metástasis en ganglios de aspecto normal.(54)

También podría ser superior a la tomografía convencional en la detección de recidivas en la fosa renal, cuando el diagnóstico diferencial es la fibrosis post quirúrgica.(55)

BIOPSIA RENAL

Si bien la biopsia renal guiada con TC o ecografía es un procedimiento relativamente simple, no está exento de riesgos (sangrado, fistula arterio- venosa, diseminación tumoral) y sus resultados no

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

siempre son concluyentes. En los últimos 10 años, las indicaciones de la biopsia renal han ido en aumento. (56)

Las indicaciones clásicas para este procedimiento eran:

a) Cuando existe una lesión renal en un paciente con linfoma, o la misma persiste luego de que las lesiones ganglionares han desaparecido tras la poliquimioterapia.

b) Cuando hay que diferenciar entre una lesión primitiva o secundaria del riñón, en pacientes con otra enfermedad tumoral ya existente.

c) En ocasiones en que se necesita diferenciar entre un proceso infeccioso o tumoral, que persiste luego de un tratamiento antibiótico adecuado.

En la actualidad las posibles indicaciones de biopsia renal se resumen en la Tabla 1.

INDICACIONES ACTUALES DE BIOPSIA RENAL
• Sospecha de Linfoma Renal
• Sospecha de Absceso Renal
• Sospecha de Metástasis Renal (Tumor renal secundario)
• Diagnóstico histopatológico previo para Terapias Ablativas
• Control y seguimiento histopatológico post Terapias Ablativas
• Diagnóstico histopatológico previo a Vigilancia Activa
• Diagnóstico histopatológico previo a Terapias Blanco Moleculares (si no se realiza nefrectomía)

Tabla 1. Indicaciones actuales de Biopsia Renal. (56)

ECOCARDIOGRAMA TRANS-ESOFÁGICO

Su indicación puede estar dada en aquellos pacientes con trombo en la vena cava inferior cuyo extremo distal supera los vasos suprahepáticos llegando a las cavidades cardíacas.

El fin de este estudio es topografiar correctamente el extremo distal del trombo para definir la técnica quirúrgica y el abordaje a emplear.

CENTELLOGRAMA ÓSEO

Si bien las metástasis óseas no son las más frecuentes en los carcinomas de células renales, su existencia indica un pronóstico desfavorable.

Se indica habitualmente en pacientes con grandes tumores renales, evadidos locorregionalmente o con ganglios linfáticos sospechosos de malignidad en los estudios por imagen, a fin de una estadificación más precisa.(57)

Esto tiene particular importancia en aquellos pacientes asintomáticos donde la indicación de nefrectomía podría ser discutible ya que la supervivencia en estos casos no supera habitualmente los 6 a

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

12 meses.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación de los tumores renales ha presentado modificaciones desde la clásica estadificación de Robson utilizada en los años 70 hasta el sistema TNM actual.

T- TUMOR PRIMARIO	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	El tumor mide ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón
T1a	El tumor mide ≤ 4 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón
T1b	El tumor mide > 4 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón
T2	El tumor mide > 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón
T2a	El tumor mide > 7 cm pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón
T2b	El tumor mide > 10 cm y se limita al riñón
T3	El tumor invade las venas principales o el tejido perirrenal, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral y no va más allá de la fascia de Gerota.
T3a	El tumor invade macroscópicamente la vena renal o sus divisiones segmentarias (que contienen músculo), o el tumor invade el tejido adiposo del seno renal o perirrenal, pero no más allá de la fascia de Gerota.
T3b	El tumor invade macroscópicamente la vena cava por debajo del diafragma.
T3c	El tumor invade macroscópicamente la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluso la diseminación contigua hacia la glándula suprarrenal ipsilateral)

N-GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La tendencia mundial es a utilizar el sistema TNM y su última modificación se ilustra en la Tabla 2.

M- METÁSTASIS A DISTANCIA	
MX	Metástasis a distancia no evaluadas
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia

Tabla 2. Estadificación Cáncer Renal TNM. AJCC 7th Edición 2010.

En Suma: La ecografía es en general el estudio de detección de masas renales, y toda masa renal que no pueda ser claramente catalogada como quiste simple por la ecografía, debe ser valorada mediante tomografía o resonancia.

Ecográficamente los carcinomas renales se presentan mayormente como masas sólidas, inhomogéneas e hiperecogénicas.

La utilidad de la ecografía intraoperatoria es principalmente la identificación de pequeñas masas intrarrenales, no palpables ni visibles externamente durante la cirugía cuando se pretende realizar una cirugía conservadora del parénquima renal.

La TC es el estudio por excelencia para el diagnóstico y estadificación del cáncer renal, debido a su sensibilidad y especificidad similares a la RM.

Las características de los tumores renales en la TC incluyen una masa de patrón predominantemente sólido y márgenes irregulares, que se realzan con el contraste intravenoso en comparación con el parénquima normal circundante.

Pueden presentar áreas heterogéneas en su interior por hemorragia y necrosis del tumor y microcalcificaciones centrales o periféricas.

Otro aporte de la TC es la estadificación locorregional y a distancia mediante la valoración de posible metástasis linfáticas, hepáticas u óseas.

La valoración del compromiso de la vena renal y la vena cava inferior también puede ser realizada mediante tomografía. La tomografía debe incluir cortes torácicos en el estudio y estadificación de los carcinomas de células renales para la valoración de posibles metástasis pulmonares cuando los tumores son mayores de 4 cm.

La RM tiene indicación formal en pacientes con antecedentes de alergia severa al contraste yodado intravenoso, pacientes que no pueden recibir radiación o mujeres que estén cursando un embarazo.

También puede ser útil la RM en casos de procesos expansivos que generen dudas diagnósticas sobre su naturaleza en la TC.

Pacientes portadores de un tumor con trombo en la vena cava inferior, pueden ser estudiados con RM para determinar la correcta extensión y topografía del extremo del trombo.

Las imágenes con reconstrucción anatómica, sea por TC o RM, tienen cada día mayor indicación en la planificación de cirugías preservadoras de nefronas , sobre todo si esta se realiza por técnicas mínimamente invasivas.

El PET/TC parece tener su indicación fundamentalmente en la detección de lesiones renales primitivas ocultas, en la localización de metástasis en ganglios de aspecto normal y en la detección de recidivas en la fosa renal cuando el diagnóstico diferencial es la fibrosis post quirúrgica.

El centellograma óseo se indica en tumores localmente avanzados, con ganglios linfáticos sospechosos de malignidad en los estudios por imagen o metástasis sistémicas pulmonares, a fin de una estadificación y pronóstico más preciso.

La biopsia renal se indica cada vez con más frecuencia y tiene un lugar destacado ante duda diagnóstica, planificación de Terapias Ablativas, Terapias Blanco Moleculares y Vigilancia Activa.

TRATAMIENTO

La cirugía sigue siendo el único método efectivo del tratamiento del carcinoma renal primitivo y el objetivo de la cirugía es la exéresis de toda la masa tumoral con margen adecuado libre de enfermedad.

La nefrectomía simple practicada en el pasado fue sustituida a finales de los años 60 por la nefrectomía radical, luego que los trabajos de Robson, mostraran una ventaja en la sobrevida de estos pacientes.

En realidad, esto fue aceptado como una verdad absoluta sin ser demostrado por un análisis estadístico confiable.(43)(58)(59)

Conceptualmente la nefrectomía radical implica la exéresis completa del riñón, glándula suprarrenal, grasa perirrenal, fascia de Gerota, y ganglios linfáticos locorregionales.

La glándula suprarrenal puede conservarse en casos de tumores del polo inferior y de pequeño tamaño, sin disminuir la radicalidad de la cirugía.

Conceptualmente los tumores de mayor volumen (mayor a 8-10 cm) tienen en general un pronóstico reservado, debido a su mayor frecuencia de invasión local, extensión ganglionar y/o metástasis a distancia.

En contrapartida los tumores pequeños (menores de 4cm) han demostrado tener un excelente pronóstico y una muy baja incidencia de diseminación local, linfática o sistémica; independientemente del tratamiento local instituido (nefrectomía radical o nefrectomía parcial).(60)

Debido a que estos tumores se diseminan por vía sistémica y linfática con la misma frecuencia, la mayoría de los pacientes con ganglios metastásicos desarrollarán en la evolución metástasis a distancia.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Si a esto le sumamos que el drenaje linfático es muy variable en el cáncer renal y puede tener lugar en cualquier parte del retroperitoneo, comprendemos que la linfadenectomía regional en ausencia de adenopatías sigue siendo controvertida y en la actualidad no se realiza rutinariamente.(61)

La detección de adenomegalias por tomografía o la existencia de un trombo cava no es motivo para contraindicar la cirugía, ya que como vimos, los falsos positivos en los estudios de imagen pueden llegar hasta el 42% en algunas series y el nivel del trombo no tiene valor pronóstico por sí mismo.

La afectación bilateral o en un riñón único, no supone un peor pronóstico ya que el pronóstico de estos pacientes esta dado fundamentalmente por el estadio y la posibilidad de una cirugía de exéresis satisfactoria.

La técnica quirúrgica a emplear está determinada por: preferencias personales del cirujano o el paciente, tamaño tumoral, topografía del tumor, existencia de riñón contralateral, compromiso de la vena cava inferior, etc.

La vía transperitoneal por incisión subcostal es la más utilizada para la nefrectomía radical abierta y permite una amplia exposición y abordaje de los vasos y ganglios linfáticos regionales.

El abordaje toracoabdominal puede ser particularmente útil en tumores de gran volumen y del polo superior.

La vía lumbar mediante lumbotomía se utiliza habitualmente para la realización de cirugía conservadora del parénquima renal ya sea una nefrectomía parcial o una enucleación tumoral.

En casos de trombo en la vena cava inferior con extensión suprahepática es aconsejable el uso de abordaje cardíaco con circulación extracorpórea como apoyo al abordaje renal.

La cirugía laparoscópica pura o asistida por robot, por vía transperitoneal o retroperitoneal, es hoy la vía de abordaje electiva en la mayoría de los tumores renales, demostrando ser oncológicamente igual a la cirugía abierta; con todos los beneficios de la mínima invasividad.

Consideraremos la opciones terapéuticas en los diferentes estadios, haciendo énfasis en las situaciones que pueden generar controversias o representan actualmente un desafío como son: la indicación de cirugía conservadora del parénquima renal electiva laparoscópica o abierta , el tratamiento no quirúrgico de la enfermedad localizada y el tratamiento de la enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES RENALES MENORES DE 7CM

CIRUGIA

La cirugía de estos pacientes puede ser una cirugía conservadora del parénquima renal (nefrectomía parcial o enucleación) o la nefrectomía radical.

La nefrectomía radical ha demostrado que causa una disminución significativa de la función renal, aumentando el riesgo de insuficiencia renal crónica y diálisis; la enfermedad renal crónica a su vez, eleva el riesgo de eventos cardiovasculares, la hospitalización y mortalidad.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Reconociendo el impacto negativo de la insuficiencia renal crónica sobre la salud en general, los esfuerzos se han centrado en las últimas 2 décadas en mantener los resultados oncológicos intentando preservar la función renal.

Con el aumento de la sensibilidad y el uso de estudios de imagen que logran la detección de tumores renales más pequeños, la nefrectomía parcial se ha convertido en una alternativa eficaz a la nefrectomía radical en los pacientes con CR localizado, lo que resulta en baja morbilidad y buenos resultados oncológicos.(62)

Contrariamente al dictamen de hace 15- 20 años de que toda masa renal sólida, con independencia de su tamaño, debería tratarse mediante una nefrectomía radical; hoy ya no se cuestiona, debido a que existe suficiente evidencia clínica, que la cirugía conservadora del parénquima renal puede ser tan efectiva como la nefrectomía radical para el control local de la enfermedad, en pacientes con tumores renales menores de 4 cm (T1a) y en pacientes con tumores T1b seleccionados.(63)

Las series de la Mayo Clinic y Cleveland Clinic, muestran una supervivencia cáncer específica a 10 años superior al 85% en tumores renales menores de 4cm, ya sean sometidos los pacientes a nefrectomía radical o cirugía conservadora del parénquima renal.(64)(65)

Si recordamos el aumento del diagnóstico de los tumores renales incidentales, asintomáticos y habitualmente pequeños, por el uso más difundido de la ecografía y la tomografía, nos enfrentaremos cada día a un grupo mayor de estos pacientes.

Si a esto le sumamos el hecho de que la bilateralidad de los tumores renales asincrónicos es del orden del 2 al 3 %, y que existe la posibilidad de hasta un 10% de que estas pequeñas masas sean benignas, se entiende el gran aumento de la cirugía conservadora del parénquima renal electiva en los últimos 10 años.

El paciente debe ser informado también del riesgo de multicentricidad tumoral y de una eventual recidiva en el riñón remanente en el caso de optar por una cirugía conservadora.

La incidencia de multicentricidad varía en función de las diferentes series y esto se debe a como fueron tomados los datos.

En algunas de estas series la incidencia de multicentricidad es tomada por datos de la imagenología preoperatoria donde se pierde un gran porcentaje de lesiones pequeñas que pasan inadvertidas. (66)

Existen otras series que recogen los datos de la inspección intraoperatoria, es por esto que en general la incidencia de multicentricidad varía de un 3 a un 11%.(67)(68)(69)

Al respecto, un estudio concluyente ha sido el de Klepyer y Colt, que evaluaron prospectivamente la incidencia de multicentricidad en el carcinoma de células renales, teniendo en cuenta todos los tumores independientes de su tamaño. En esta serie la multicentricidad fue del 16%.

Sin embargo en un 40% de los casos los estudios por imagen preoperatoria ya demostraban la multifocalidad, además en la exploración intraoperatoria del riñón, se descartaron otros pacientes

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

para la cirugía conservadora por los hallazgos de la exploración.

Todo esto llevó a una incidencia real de multicentricidad no detectable previo a la cirugía por métodos imagenológicos de solo el 6% con independencia del tamaño del tumor.(69)

Cuando las series se refieren a multicentricidad en tumores renales incidentales menores de 4cm los porcentajes varían del 0 a 3,7%.(70)(71)

Aun admitiendo el riesgo de multicentricidad y recidiva debemos preguntarnos ¿Cuál es el significado clínico de estos pequeños tumores multicéntricos?; ¿Cuál es su potencial metastásico? y ¿Cuál es su valor pronóstico?.

Al respecto, Polasinski en una serie con un 8% de recidiva refiere que el 85% de los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad a 140 meses luego de una segunda cirugía renal.

Las indicaciones habituales de la nefrectomía parcial se dividen en las siguientes categorías:

- Absolutas: cuando existe un solo riñón anatómico o funcional.
- Relativas: el riñón contralateral funcionante se encuentra afectado por un proceso que podría deteriorar la función renal en el futuro.
- Electivas: CR unilateral localizado con riñón contralateral sano.

En pacientes con riñón contralateral normal la cirugía conservadora del parénquima renal se considera electiva.

En casos de tumores bilaterales, pacientes monorrenos o pacientes con insuficiencia renal previa la cirugía conservadora del parénquima renal debe realizarse siempre que sea técnicamente posible considerándose en estos casos de necesidad.

Varias series retrospectivas, y un estudio prospectivo han demostrado una supervivencia equivalente para los pacientes que se someten a la nefrectomía parcial respecto de los sometidos a la nefrectomía radical.(72)

En los últimos 10 años la cirugía mínimamente invasiva se ha convertido en el abordaje más utilizado para la nefrectomía tanto sea radical como parcial.

La Nefrectomía Laparoscópica (NL) pura o asistida por Robot intenta copiar o remedar la técnica convencional abierta agregando los beneficios de la mínima invasión como menor dolor, menor requerimiento analgésico, menor estadía hospitalaria, con un reintegro precoz a las actividades habituales.

Las primeras experiencias con NL se asociaron con un aumento de las complicaciones urológicas y con un aumento del tiempo de isquemia caliente en caso de Nefrectomías parciales (NPL) con respecto a la técnica practicada con cirugía abierta.

A pesar de esto el desarrollo de la técnica llevó a que los cirujanos resecaran cada vez tumores de mayor complejidad con iguales resultados tanto oncológicos como funcionales.(73)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Esta mejora se debe en parte al desarrollo de técnicas que han disminuido significativamente el tiempo de ischemia mediante el desclampeo precoz.

Los adelantos en las técnicas de imagen mediante AngioTomografía permiten conocer la anatomía vascular renal y tumoral.

De esta manera se puede conocer la vascularización tumoral pudiendo realizar clampeos selectivos de vasos nutricios del tumor, o incluso realizar la NPL sin clampeo lo que lleva al concepto de "zero-ischemia" acuñado por autores como Gill que persiguen generar el menor daño posible de las nefronas remanentes.(74)

Más recientemente, la nefrectomía laparoscópica asistida por Robot, surge como una herramienta más en el arsenal para el tratamiento del cáncer de riñón localizado.

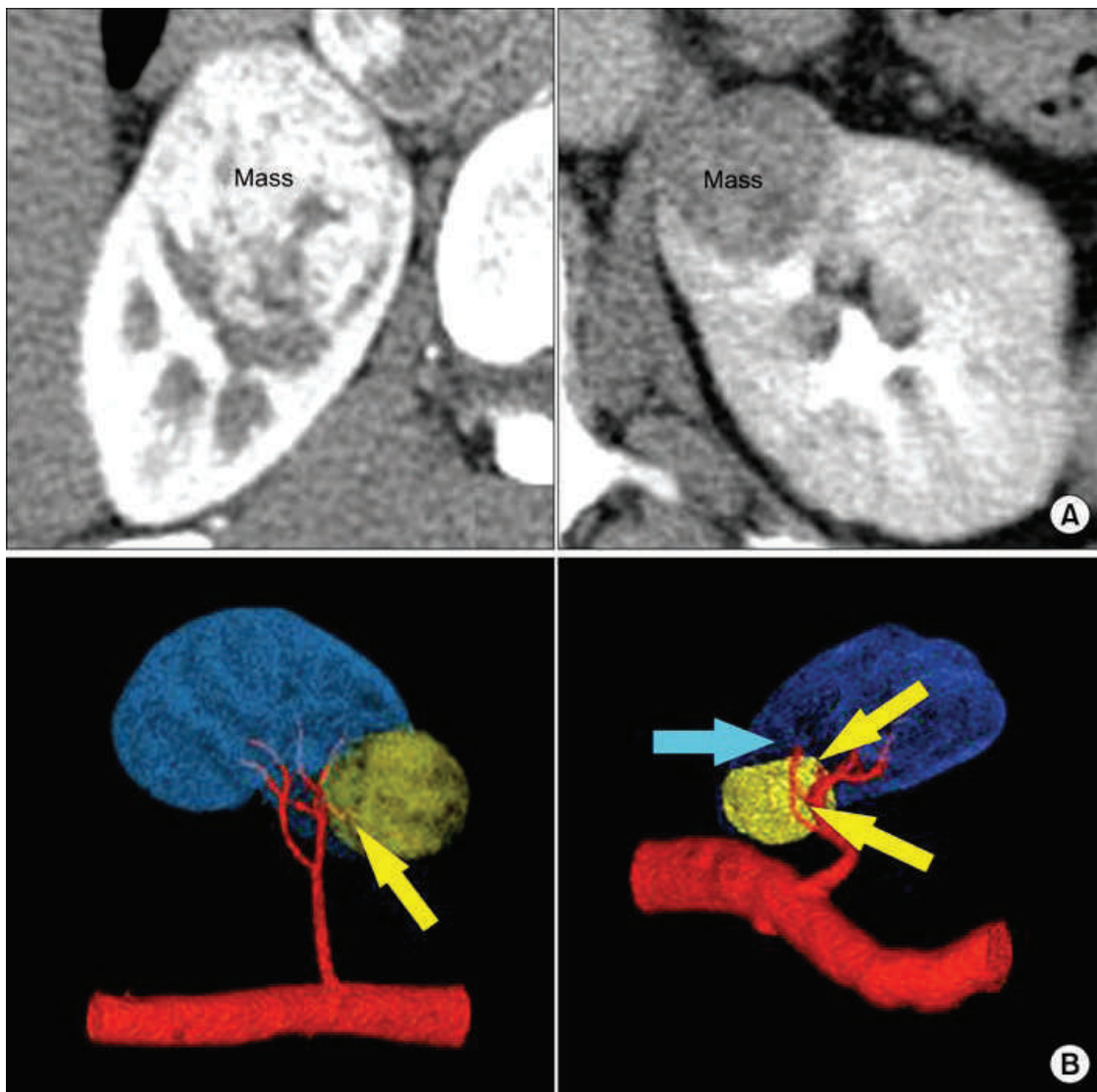


Figura 1: Reconstrucción Vascular a partir de una TC

A medida que los Urólogos se fueron familiarizando cada vez más con la cirugía renal robótica fueron incluyendo procedimientos cada vez más complejos, siendo hoy día la cirugía preservadora

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

de nefronas por vía robótica un procedimiento aceptado con resultados oncológicos y funcionales aceptables.(75)

Se establece que las prestaciones que brinda el Robot (visión aumentada y en 3D, movimientos de la pinzas de 180 grados, etc) permiten al cirujano realizar suturas intracorpóreas más eficientes y por lo tanto resecciones de tumores más complejos.

La curva de aprendizaje para la cirugía robótica parece ser menos pronunciada que la de la cirugía laparoscópica pura cuando se comparan series de Urólogos con vasta experiencia en cirugía laparoscópica con otros que se inician en cirugía robótica.(76)

Un concepto reciente sobre la Nefrectomía parcial es que la misma debe perseguir los mismos objetivos que la Prostatectomía radical: márgenes quirúrgicos negativos, preservación funcional y ausencia de complicaciones.

El logro simultáneo de los 3 objetivos en un individuo puede ser considerado un resultado tri-fecta. (77)

En un estudio reciente de la Cleveland Clinic se demostró que la realización de una cirugía renal no compromete la funcionalidad en pacientes con un filtrado glomerular preoperatorio mayor a 60 ml/minuto/1.73 m² en un seguimiento a mediano plazo.

Este hallazgo reafirma la indicación de cirugía preservadora de nefronas en pacientes con afectación de la funcionalidad renal de causas médicas.(78)

Dependiendo de la topografía y las características de la lesión renal el abordaje mínimamente invasivo puede ser por vía transperitoneal (laparoscópico) o lumboscópico.

Este último se comenzó a realizar en la década del 90 y permite el abordaje más directo del pedículo renal, teniendo el inconveniente de que el campo de trabajo es más reducido lo que muchas veces hace a la cirugía más compleja y prolongada, por lo que muchos Urólogos no prefieren dicho abordaje.

Existen algunos escenarios en que la lumboscopia resulta ventajosa como puede ser en pacientes con obesidad mórbida, con múltiples abordajes abdominales o pacientes irradiados.

En los últimos años la realización de la cirugía preservadora de nefronas por vía retroperitoneal se comenzó a realizar asistida por robot con resultados comparables del punto de vista oncológico y funcional al abordaje transperitoneal en manos experimentadas.

De confirmarse estos resultados en estudios subsiguientes con seguimiento a más largo lazo dicho abordaje puede ser una alternativa válida para determinado tipo de tumores y con una topografía favorable.(79)

Aunque el riesgo de recurrencia local es necesariamente mayor con la nefrectomía parcial, el riesgo de la mortalidad cáncer específica es similar a un enfoque radical.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Como complicaciones de la cirugía conservadora del parénquima renal se destacan:

a) Fístula urinaria: si durante el acto quirúrgico se sospecha apertura de las cavidades, debe realizarse la inyección a través del uréter de azul de metileno, con el fin de lograr una visualización de la apertura de las Cavidades y el correcto cierre de las mismas.

Ante la duda debe dejarse colocada una endoprótesis ureteral.

Cuando la fístula urinaria aparece en el postoperatorio inmediato, el manejo es inicialmente mediante la colocación de una endoprótesis ureteral y según la evolución puede ser necesaria o no una reintervención quirúrgica.

b) Hemorragia: si bien puede existir sangrado intraoperatorio, es factible una correcta hemostasis de todos los vasos sangrantes para lo cual hay innumerable variedades técnicas.

Un elemento a considerar para intentar disminuir las complicaciones, además de las imágenes con reconstrucción, es el RENAL Score. Este score pretende orientar según su puntaje, al grado de complejidad que puede presentar una CPN.

Se valora el diámetro del tumor (Radius), el porcentaje de exofítico que sea el tumor (Exofitic), la proximidad a las cavidades o al seno renal (Nearness), si es anterior o posterior (Anterior) y la localización respecto a la línea polar (Location).Figura 2. (79*)

PUNTAJE	1 pto	2 pts	3 pts
Radius	Menos 4 cm	4 a 7 cm	Mas 7 cm
Exofitic	Más de 50%	Menos de 50%	Totalmente endofítico
Nearness	Más de 7 cm	Entre 7 y 4 cm	Menos de 4 cm
Anterior			
Location	Lesión por arriba o por debajo de la línea polar (imagen1 de Fig.2)	Lesión que cruza la línea polar (imagen 2 de Fig.2)	Más del 50% de la lesión cruza la línea polar(a), cruza la línea media (b) ó está entre las líneas polares (c)

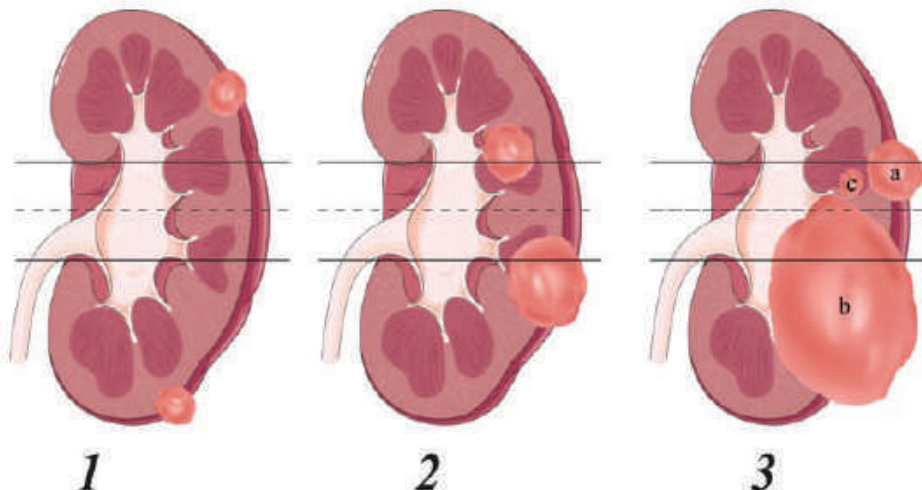


Figura 2: Renal Score.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Si bien puede existir alguna controversia en cuanto a la técnica a utilizar en casos de cirugía conservadora del parénquima renal, la mayoría de los autores aceptan que siempre que sea posible la nefrectomía parcial es la técnica quirúrgica adecuada, reservando la enucleación, fundamentalmente para los pacientes en quienes sea necesario preservar la mayor masa nefronal posible (monorrenos, tumores múltiples, insuficiencia renal previa, etc), o en aquellos casos en que sea necesario disminuir la morbilidad quirúrgica.

En los pacientes con comorbilidad significativa, edad avanzada, tamaño tumoral pequeño, histología del tumor de bajo riesgo, o que no desean someterse a una cirugía, las opciones menos invasivas incluyen la ablación térmica y la vigilancia activa.

En suma: la cirugía preservadora de nefronas(CPN), siempre que sea técnicamente posible, es el tratamiento de elección para los tumores renales menores de 7 cm, el advenimiento de la cirugía laparoscópica ha hecho aún más atractivo para los pacientes este procedimiento.

En pacientes con clearance de creatinina inferior a 60ml/min la CPN tiene ventajas en el riesgo de enfermedades CV respecto a la Nefrectomía Radical, por lo que su indicación es más evidente aún en este grupo de enfermos.

La correcta planificación de la CPN mediante imágenes con reconstrucción, RENAL Score,etc, mejora los resultados oncológicos, funcionales y disminuye las complicaciones (Trifecta)

TERAPIAS ABLATIVAS

El uso generalizado y el refinamiento de la imagenología ha conducido a un aumento dramático en los hallazgos de lesiones renales pequeñas.

Es de destacar que existe una relación inversa entre el tamaño del tumor y la probabilidad de que se trate de un tumor de células claras y de alto grado. Entre el 20 y el 22% de los tumores menores de 4cm y hasta el 46% de los menores de 7 cm son benignos en el examen histológico.(80) Esto ha llevado a explorar alternativas menos invasivas de tratamiento, entre ellos la cirugía preservadora de nefronas y tecnologías de ablación renal.

Dada la baja tendencia a progresar que tienen la mayoría de los tumores renales y el hecho de que su incidencia aumenta entre los 70 y 90 años de edad, en pacientes con comorbilidades; es que adquieren más interés las técnicas menos invasivas como las terapias ablativas que destruyen el tejido renal de un modo homogéneo, seguro y rápido; por calentamiento, congelación o radiocirugía.

CRIOABLACIÓN

La crioblación genera la destrucción de los tejidos por procesos de congelación y descongelación.

La necrosis celular se produce por daño celular directo debido a la formación de hielo intracelular con destrucción celular mecánica y por daño celular indirecto a partir de la mala perfusión durante la fase de reperfusión lo que determina finalmente la muerte celular, que del punto de vista histológico se evidencia por una necrosis por coagulación seguida de fibrosis y cicatrización.(81)(82)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La destrucción completa del parénquima renal tiene lugar a temperaturas menores a $-19,4^{\circ}\text{C}$ y se pueden requerir temperaturas aún menores para destruir células Cárncerosas. En la práctica clínica la necrosis se genera entre 4 a 6 mm del núcleo central de la criosonda.

Este procedimiento se puede realizar mediante cirugía abierta, por laparoscopia o por vía percutánea.

En la mayoría de los casos, las criosondas utilizadas son de 2,4 mm de diámetro, márgenes de 5mm y secuencias de congelación y descongelación de -80 a -70°C .

El número de sondas utilizadas es específico para el tamaño y la forma de la lesión, con márgenes de congelación de 0,5 a 1 cm de la lesión.

Las ventajas de la crioterapia guiada por TC incluyen la disponibilidad general y su excelente capacidad para diferenciar entre los órganos viscerales.

También proporciona la visualización de toda la bola de hielo, así como la diferenciación entre el tejido congelado y descongelado.

Además, se proporciona en tiempo real orientación en el modo de fluoroscopia CT.

Una desventaja importante con Orientación TC es la constante exposición a la radiación para el paciente y el cirujano, que puede evitarse con adecuada y apropiada protección.

El enfoque laparoscópico permite una visualización y exposición de riñón similar con menor traumatismo, realizando en general un abordaje transperitoneal para tumores anteriores o mediales y retroperitoneal para tumores posteriores.

Se utiliza un transductor ecográfico laparoscópico para la inserción de la criosonda y monitorizar el avance de la bola de hielo; una vez que se retira la sonda se realiza la hemostasis por compresión local con parche autoadhesivo o con haz argón.

Numerosos estudios de apoyo a la crioablación oncológica le otorgan una adecuada eficacia a corto y mediano plazo en el seguimiento de estos pacientes.

Sin embargo, en la actualidad hay escasez de datos a largo plazo disponibles. Branquia y sus colegas proporcionaron recientemente los primeros resultados oncológicos a 10 años para la crioterapia por vía laparoscópica.

El tamaño medio del tumor fue 2,3 cm y la supervivencia específica del cáncer a los 10 años fue de 83%, comparable, pero ligeramente inferior a la que se esperaría para la resección quirúrgica de los cánceres renales de este tamaño.(83)

Debido a que el tumor renal no es resecado y por lo tanto los márgenes quirúrgicos son desconocidos se requiere un seguimiento estrecho de estos pacientes con TC o RM.

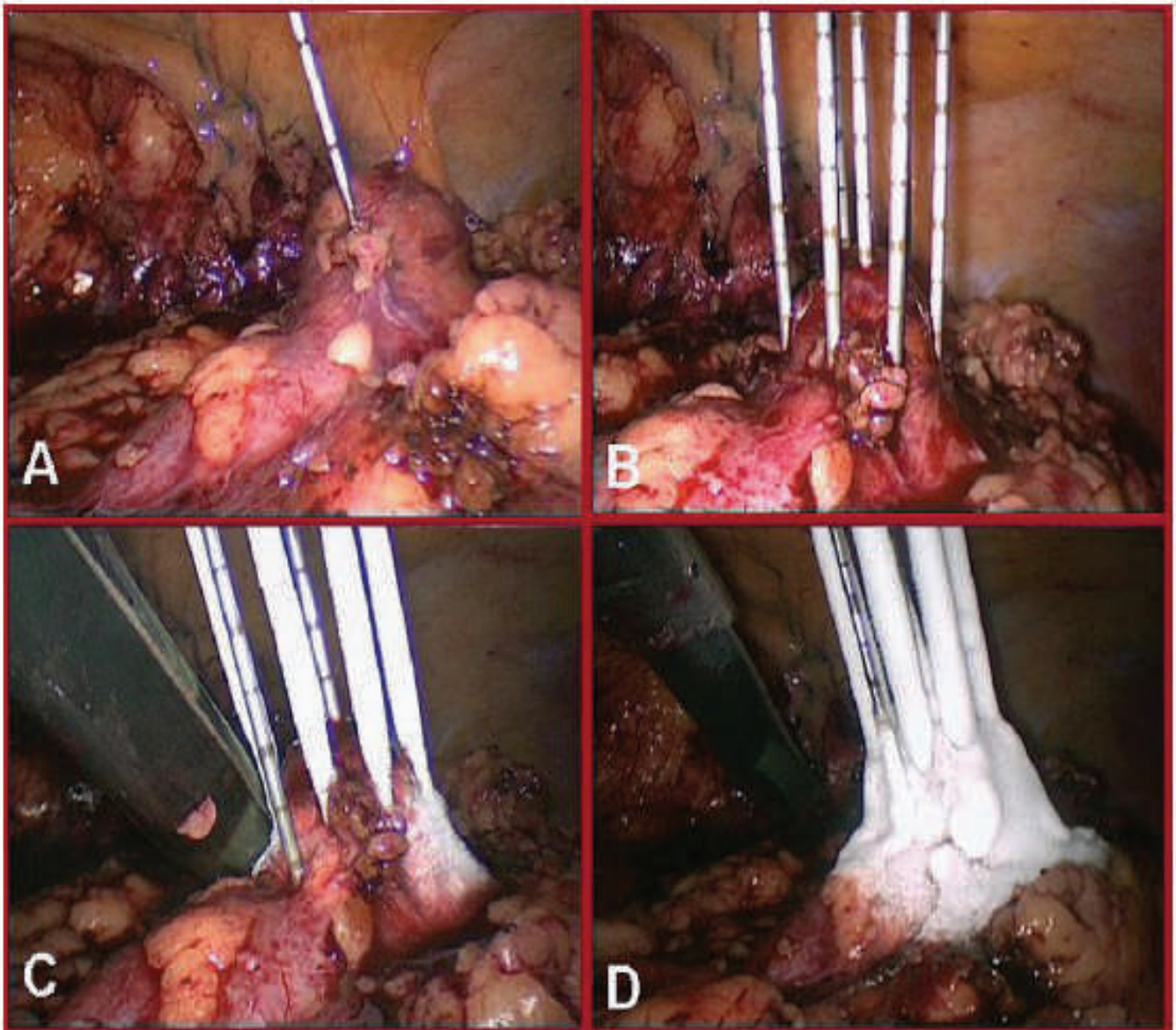


Figura 3: Crioterapia Renal. (Actas Urol Esp Vol 34 N° 4)

TERMOABLACIÓN

El calentamiento por encima de 60°C da como resultado la necrosis instantánea e irreversible de todos los tejidos biológicos, con desnaturalización de las proteínas celulares, fusión de los lípidos y desintegración de las membranas celulares.

Esto se puede lograr con electrodos bipolares en los que la corriente fluye de un electrodo activo a un electrodo negativo incorporado a la aguja de tratamiento.

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (RFA)

La energía de radiofrecuencia (RF) administrada a los tejidos produce agitación iónica en las células y calentamiento local como resultado de la impedancia eléctrica de aquellos.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La energía se disipa luego por conducción de calor; si la impedancia eléctrica que se suministra se mantiene baja se crea una esfera de daño tisular inducido por calor que se expande en forma dinámica por fuera del electrodo.

La destrucción depende de la distancia del electrodo, de la intensidad de la corriente de RF y de la duración de su aplicación.

Al igual que la crioblación la RF puede ser administrada por vía Laparoscópica o por procedimientos percutáneos.

Las complicaciones potenciales de la RFA son similares a la crioblación e incluyen: fuga urinaria / fístulas, estenosis ureteral u obstrucción (como resultado de desprendimiento de tejido), y lesiones a órganos adyacentes. Las complicaciones hemorrágicas son encontradas con poca frecuencia lo que hace a este procedimiento una opción atractiva para los pacientes bajo tratamiento anticoagulante.

Allaf y sus colegas informaron de un aumento del dolor con la RFA en comparación con la crioblación, atribuyendo esto a un potencial efecto analgésico de este último.(84)

Al igual que con la crioterapia, numerosos estudios apoyan ahora la eficacia oncológica a corto y medio plazo de la RFA, sin embargo, los resultados a largo plazo son en la actualidad escasos. (85) (86)

Psutka y cols. publicaron los resultados oncológicos para 185 pacientes en los que se realizó RFA con un tamaño medio del tumor de 3 cm y una mediana de seguimiento de 6,3 años.

De esos pacientes el 2,2% desarrolló metástasis y 1,6% fallecieron durante el seguimiento aunque 8% y el 24% de los pacientes eran T1a y T1b, respectivamente. La baja tasa de metástasis y muerte es alentadora siendo necesarios estudios de validación de estos resultados a largo plazo.

Si bien es probable que los resultados asociados con las modalidades de tratamiento ablativo mejorarán con mayores avances en la tecnología y la aplicación, la selección cuidadosa de los pacientes sigue siendo de suma importancia. (87)

VIGILANCIA ACTIVA

La vigilancia activa es otra estrategia de tratamiento emergente para los tumores renales pequeños que se ha convertido en una opción cada vez más relevante para determinado tipo de pacientes.

Aproximadamente el 30% de los tumores renales pequeños menores de 4cm son benignos y el 75% de las lesiones de este diámetro que son malignas se trata de lesiones de bajo grado y clínicamente indolentes.

El riesgo de metástasis con la vigilancia activa no está clara, pero parece estar en el entorno del 1% a 2% en base a la literatura actual; igualmente hay que destacar que estos datos pueden estar subestimando el riesgo real dado que carecen de un seguimiento a largo plazo, y además el riesgo de metástasis luego de una resección de un tumor pT1a es en el entorno a 5%. (88)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

En una revisión sistemática y meta-análisis de 9 estudios retrospectivos de una sola institución donde se evaluó la historia natural de los tumores renales pequeños, el crecimiento promedio combinado fue 0,28 cm por año, mientras que sólo el 1% de pacientes progresaron a enfermedad metastásica y ninguno de los pacientes murió de CR. (89)

Aunque los resultados son alentadores están sujetos a sesgo de selección y son de poca potencia para predecir con precisión el riesgo de muerte cáncer específica.

Sumado a esto la falta de un protocolo de seguimiento validado con imágenes y la aparición de lesiones malignas secundarias a la radiación por tomografías sucesivas hacen que este tipo de tratamiento no se deba recomendar en pacientes jóvenes que toleren la Nefrectomía radical o parcial según sea el caso. (90)(91)

Los pacientes con una esperanza de vida corta, con comorbilidades mayores o con un riesgo quirúrgico elevado pueden beneficiarse de la vigilancia activa o terapias ablativas.

Existen herramientas de predicción que incorporan variables clínicas tales como la edad, la esperanza de vida, el tamaño tumoral, entre otros; que pueden facilitar una decisión más apropiada de tratamiento ajustada a las características del tumor y del paciente.(92)(93)

En suma: las Terapias Ablativas o la Vigilancia Activa, surgen como un tratamiento de segunda línea en el CR, para un grupo seleccionado de pacientes en quienes se entiende que la morbilidad de una cirugía supera los beneficios de la misma, o por una elección del paciente.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES RENALES MAYORES DE 7 CM

El tratamiento estándar más aceptado en estos pacientes es la nefrectomía radical, sin embargo la cirugía preservadora de nefronas también tiene indicación en casos seleccionados de tumores mayores de 7cm.

La Nefrectomía Radical Laparoscópica Pura o Asistida por Robot es hoy el tratamiento electivo para estos tumores ya que ha demostrado ser oncológicamente igual a la cirugía convencional, con todos los beneficios de la mínima invasividad.

El pronóstico dependerá del estadio patológico final, fundamentalmente de la extensión loco regional y/o metástasis ganglionares microscópicas, que pueden surgir del análisis de la pieza anatómopatológica. En estos pacientes puede discutirse la necesidad o no adrenelectomía, y los posibles beneficios de una linfadenectomía extendida.

Respecto a la glándula suprarrenal, puede verse afectada en pacientes con carcinoma de células renales por diseminación tanto directa como metastásica.

Aproximadamente 3 a 4% de las piezas quirúrgicas extirpada por nefrectomía radical revelan afectación tumoral de la glándula suprarrenal, y en 2/3 de estos casos se debe a infiltración directa desde tumores del polo superior del riñón.

La afectación suprarrenal por cualquiera de los dos mecanismos, se asocia en la evolución a metástasis ganglionares o sistémicas en un porcentaje elevado de pacientes (30-80%); pero si se

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

consideran solamente pequeños tumores, sobre todo del polo inferior sometidos a nefrectomía, las probabilidades de compromiso sistémico de la glándula adrenal son mínimas.

Es por esto, que actualmente se acepta por muchos autores que la nefrectomía de los tumores pequeños y de localización en el polo inferior, puede realizarse sin necesidad de adrenalectomía, no aumentando por ello los riesgos de recidiva o diseminación sistémica.

Con respecto a los posibles beneficios de una linfadenectomía extendida, aproximadamente 25% de los pacientes tendrán ganglios positivos al momento de la cirugía y este compromiso será microscópico en las 2/3 partes de los casos. En la mitad de estos pacientes el compromiso de los ganglios linfáticos será inflamatorio y no metastásico, esto es particularmente manifiesto en los pacientes que presentan grandes tumores renales con áreas de necrosis y hemorragia.

Los posibles beneficios de una linfadenectomía extendida serían:

- a) Una mejor estadificación del tumor.
- b) Si la enfermedad está limitada al riñón y a solamente un número pequeño de ganglios (que fueran completamente resecaados), la cirugía podría ser pretendidamente curativa.
- c) Al resecaar posible enfermedad microscópica linfática, las recidivas locales serían menores.
- d) Los nuevos protocolos de terapias adyuvantes necesitan una estadificación lo más exacta posible, con el fin de determinar su real impacto sobre la enfermedad.

En contrapartida debemos considerar que:

- a) Los carcinomas renales metastatizan tanto por vía linfática como hemática, por lo tanto el hecho de remover los ganglios linfáticos, no elimina la diseminación sistémica.
- b) El drenaje linfático en los tumores renales es impredecible y no sigue escalones de relevamiento pre establecidos.
- c) La linfadenectomía retroperitoneal extendida aumenta considerablemente los riesgos de complicaciones de esta cirugía.

Es por esto que los esfuerzos se han centrado en la confección de diferentes protocolos que ayuden a predecir la presencia de linfadenopatías metastásicas y así realizar la linfadenectomía de acuerdo al riesgo.

Blue et al en la Mayo Clinic establecieron un protocolo para linfadenectomía de acuerdo al riesgo de metástasis ganglionares utilizando las características de tumor por cortes congelados en el intraoperatorio.

Fue así que se estableció en el análisis multivariado que la presencia de grado nuclear 3 o 4, componente sarcomatoide en la pieza, tamaño tumoral > a 10cm, estadio tumoral pT3 o pT4 o el hallazgo de necrosis intratumoral eran predictores de riesgo independientes de la presencia de metástasis ganglionares al momento de la linfadenectomía.

A medida que aumenta el número de factores predictores aumenta la probabilidad de compromiso ganglionar llegando a un 53% cuando existe la presencia de 5 de ellos. En dicho estudio se tomó arbitrariamente el punto de corte en 2 factores predictores estableciéndose que dichos pacientes se encuentran en el grupo de alto riesgo de compromiso ganglionar. (94)

El único ensayo prospectivo (trial 30881) al respecto del beneficio de la linfadenectomía al mo-

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

mento de la nefrectomía fue el realizado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC).

En dicho estudio se randomizaron 772 pacientes con cáncer renal de cualquier T N0M0 para Nefrectomía estándar o con linfadenectomía, siendo las plantillas para el sector derecho los ganglios paracavos, retrocavos, interaortocavos y precavos, siendo para el sector izquierdo preaórtico, paraórtico y laterales izquierdos al hilio renal.

En el análisis de los datos no encontraron diferencias significativas en cuanto a aumento de la morbilidad por la realización de la linfadenectomía, tampoco en cuanto a la recurrencia ni la supervivencia.

Dicho ensayo tuvo algunas características como ser que no se utilizó un protocolo de riesgo de la presencia de metástasis ganglionares, la mayoría de los pacientes eran pT2 ;70%- 80% eran grado 1- 2 y la media de tamaño tumoral era 5.5cm.

Es por esto que dicho ensayo establece como nivel de evidencia I que la linfadenectomía al momento de la nefrectomía no tiene un impacto estadísticamente significativo en pacientes de bajo riesgo. (95)

Con el mismo protocolo de riesgo Crispen et al. realizaron un estudio con 415 pacientes sometidos a Nefrectomía radical de los cuales se tomaron solo los pacientes de alto riesgo de compromiso ganglionar (41).

De estos 169 pacientes que se sometieron a linfadenectomía al momento de la cirugía renal 64 (38%) presentaba metástasis ganglionares, estableciéndose una asociación entre la presencia de metástasis ganglionares y el número de factores de riesgo.

Desafortunadamente dicho estudio se realizó al igual que el de Blue et al. con los hallazgos de la investigación intraoperatoria no teniendo en cuenta el análisis preoperatorio ya que de los 64 pacientes con linfonodos positivos 42 tenían imágenes sospechosas en la TC preoperatoria y en otros centros dichos pacientes serían sometidos a linfadenectomía sin la necesidad de los cortes congelados.

La controversia del rol de la linfadenectomía en el manejo de los carcinomas de células renales persiste; igualmente en pacientes con enfermedad localizada de bajo riesgo y con estado clínico No, la linfadenectomía no parece tener valor en la estadificación como así tampoco un beneficio terapéutico.

En contrapartida los pacientes con elementos clínicos/patológicos de alto riesgo son los que se beneficiarían de la linfadenectomía al momento de la Nefrectomía.(96)

En suma: en tumores mayores de 7 cm, si es técnicamente posible, debe considerarse la CPN, sobre todo en pacientes con riesgo de desarrollo de insuficiencia renal, si la CPN no es posible, la Nefrectomía Radical Laparoscópica debe ser ofrecida al paciente, por ser similar oncológicamente a la cirugía abierta pero con todos los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva. La Linfadenectomía ampliada en pacientes de riesgo de enfermedad ganglionar (tumores

mayores de 10 cm, sarcomatoides, grado 4, T3-4) es aún controversial y no hay evidencia para indicarla en forma sistemática.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES CON TROMBO CAVA

En estos casos la cirugía sobre el tumor renal es la nefrectomía radical, y sobre el trombo realizar su exéresis completa, abordándolo según su extensión.

En los trombos infrahepáticos se realiza el mismo abordaje que para la nefrectomía radical con liberación y clampeo de la vena cava distal y proximal al trombo y de la vena renal contralateral.

Posteriormente se procede a la cavotomía y extracción del trombo con posterior cierre de la vena cava y liberación de los vasos clameados.

En casos de trombos suprahepáticos es aconsejable el abordaje renal para la nefrectomía radical y la combinación con abordaje cardíaco y circulación extracorpórea para la extracción del trombo.

Los cánceres renales en su proceso de diseminación tienen gran tendencia a invadir el sistema venoso, con compromiso fundamentalmente de la vena renal y en menor proporción extenderse hasta la vena cava inferior.

En algunos casos el trombo tumoral puede invadir la pared de la vena cava y esto en general ocurre próximo a la desembocadura de la vena renal.

En 1 a 3% de los pacientes el trombo puede extenderse hasta la aurícula derecha, sin que necesariamente exista por ello un peor pronóstico. (97)(98)

A partir de los trabajos de Skinner en 1972, múltiples estudios han demostrado el concepto de que la extensión venosa del cáncer renal, por sí sola, no afecta la supervivencia cuando estos pacientes son tratados mediante cirugía.(99)(100)

Manifestaciones clínicas secundarias al compromiso de la vena cava inferior se observan en menos del 25% de los pacientes y cuando ello ocurre puede observarse edemas de miembros inferiores, varicoceles, circulación colateral abdominal, disfunción hepática y tromboembolismo pulmonar. (101)

Los estudios más utilizados para una correcta evaluación del trombo tumoral y su extensión son la tomografía computada, la resonancia magnética y el ecocardiograma transesofágico.

Las características morfológicas del trombo y su extensión cefálica permiten diferenciar 4 tipos de situaciones, lo que es importante en la planificación del abordaje y la técnica quirúrgica a emplear para su tratamiento.

Si bien existen pequeñas diferencias entre las distintas clasificaciones de los tumores con trombo cava, todas ellas intentan mejorar la planificación de la estrategia quirúrgica. (102) (103)

Las clasificaciones más utilizadas son la de Montie y la de Neves-Zincke.Tablas 3 y 4.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

<u>Clasificación de Montie.</u> ⁽¹⁰²⁾
Tipo 0: trombo tumoral solo involucra la vena renal sin llegar a la vena cava inferior.
Tipo I: trombo tumoral con extremidad cefálica en vena cava, pero a menos de 2cm de la vena renal.
Tipo II: trombo tumoral con extremidad cefálica a más de 2 cm de vena renal, sin llegar a las venas suprahepáticas.
Tipo III: trombo tumoral alcanza o supera el nivel de las suprahepáticas, pero no más allá del diafragma.
Tipo IV: trombo tumoral supradiafragmático.

Tabla 3. Clasificación de Montie para Tumores Renales con Trombo Cava.

<u>Clasificación de Neves-Zincke</u> ⁽¹⁰³⁾
Nivel I: Renal
Nivel II: Infrahepático
Nivel III: Retrohepático
Nivel IV: Atrial

Tabla 4. Clasificación de Neves-Zincke para Tumores Renales con Trombo Cava.

En casos de pacientes con trombo tipo I, el trombo neoplásico es removido junto con el riñón a través de una simple cavotomía o de una resección en cuña de la vena cava.

En los pacientes con trombos tipo II de Zincke o Tipo III de Montie, se hace necesaria la interrupción del flujo sanguíneo en la vena cava, por encima y por debajo del tumor, el control inferior es hecho generalmente en forma relativamente simple; sin embargo el control superior en ocasiones necesita la disección de los ligamentos triangulares y coronarios del hígado, con una movilización hepática que permita el abordaje de la vena cava por encima del hígado, entre éste y el diafragma, es decir en el segmento retrohepático de la vena cava inferior.

Se procede posteriormente a la cavotomía y extracción en bloque del tumor renal junto con el trombo neoplásico. Durante el periodo de clampeo, tiende a ocurrir un secuestro sanguíneo en el sector inferior del cuerpo con la consiguiente reducción del gasto cardiaco y eventual hipotensión arterial.

En las lesiones de tipo IV, debe emplearse un abordaje combinado, realizando una laparotomía para la remoción del tumor primario, y para la manipulación de la vena cava, una esternotomía con abordaje cardíaco y circulación extracorpórea.

La cirugía con exéresis de grandes trombos comprometiendo la vena cava con resección de la misma, o realización de sustituciones venosas con parches; e incluso la necesidad de abordaje cardio-torácico y circulación extra corpórea han hecho de esta cirugía, una cirugía de gran envergadura.

Si bien existe en la literatura, experiencia en el tratamiento de los tumores renales con trombo renal o cava por Técnicas Mínimamente Invasivas, estas deben ser realizadas por cirujanos de altísima experiencia y en centros que cuenten con el soporte necesario para poder corregir eventuales complicaciones por sangrados intraoperatorios.(104)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

A pesar de ser una cirugía de alta complejidad en muchos casos, actualmente las complicaciones observadas son relativamente escasas y contribuyen para esto, la sistematización de las técnicas de abordaje y el empleo de técnicas de soporte intra y post operatorio.

La mortalidad observada con este tipo de cirugía es de 5% a 10% en la experiencia de la Clínica Mayo. (105)(106) En la mayoría de los casos ocurre por desprendimiento del trombo y embolia pulmonar.

Complicaciones postoperatorias significativas ocurren en cerca del 20% de los pacientes y son representadas esencialmente por la embolia pulmonar y la insuficiencia renal aguda. En forma crónica, puede observarse edemas de miembros inferiores.

El pronóstico de pacientes portadores de neoplasia renal con compromiso tumoral de la vena cava cuando no son tratados, es bastante sombrío y evoluciona inevitablemente a la muerte del paciente en todos los casos.

No existe consenso respecto a si la presencia de un trombo en vena renal o cava inferior, representa por sí mismo un elemento de pronóstico desfavorable.

Algunas publicaciones encuentran que los tumores con trombo tipo III y IV se asocian a mayor índice de recidiva locorregional y metástasis a distancia. (107)(108)

En contrapartida, otros autores no encuentran diferencia en la sobrevida de estos pacientes. (109)(110)(111)

Lo que si se acepta en general, es que, cuando existe compromiso tumoral con infiltración de las paredes de la vena, los pacientes evolucionan peor que cuando no la hay. (112)

Si bien el tratamiento quirúrgico de estos pacientes, presenta una cierta morbimortalidad, se acompaña de posibilidades reales de cura, que varían del 45 al 70%. (113)(114)(115)(116)

Aún sin representar un índice ideal de sobrevida, estos valores indican que estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico y que se justifica la intervención en esta forma más agresiva de la enfermedad.

En suma: en los tumores renales con trombo en VCI, el nivel del trombo en sí, no tiene valor pronóstico independiente, pero puede condicionar la técnica quirúrgica y con ello, la morbilidad de la cirugía. El compromiso tumoral de las paredes de la vena, se asocia con un pronóstico desfavorable.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES RENALES METASTÁSICOS

El tratamiento de los pacientes portadores de cáncer renal metastásico (CRM), es uno de los grandes desafíos en la actualidad, ya que si bien ha existido un gran avance en el área de la genética molecular, con la aparición de tratamientos sistémicos basados en modificadores del comportamiento biológico de los tumores (inmunoterapia) y terapias blanco moleculares, las cifras históricas de mortalidad no han podido ser mejoradas sustancialmente.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

El paradigma de tratamiento del CRM cambió en los últimos 5 años; de los tratamientos inmunomoduladores, la IL2 a altas dosis es la única que ha demostrado remisiones duraderas, pero pocos pacientes son candidatos a este tratamiento por sus efectos secundarios.

Por otro lado, las Terapias Blanco Moleculares (TBM), son similares o levemente superiores a la IL2 pero con menos efectos secundarios. (117)

Es posible que las Terapias Blanco logren "cronificar" el CRM por lo que deberemos en el futuro:

- 1) Identificar Marcadores Pronósticos Efectivos.
- 2) Evaluar resistencia a las drogas, secuencia de las mismas y posibles tratamientos combinados.
- 3) Analizar con seriedad el costo-beneficio de estos tratamientos.
- 4) Definir claramente sus efectos secundarios y la afectación de la calidad de vida que las drogas utilizadas producen.(118)

Antes de indicar cualquier tratamiento en un paciente con cáncer renal metastásico debemos valorar correctamente el riesgo beneficio de la terapéutica a instituir, y recordar, que si bien las nuevas modalidades terapéuticas pueden resultar alentadoras, benefician a un número limitado de pacientes, en general por tiempo limitado y con morbilidad significativa.

Nuestro objetivo debe ser no solo aumentar la sobrevida de estos pacientes, sino también considerar la calidad de vida que le brindamos.

FACTORES PRONÓSTICOS

Es fundamental una correcta selección de los pacientes en quien se pretende realizar tratamientos quirúrgicos y/o sistémicos, intentando identificar aquellos casos con mayor probabilidad de respuesta y de que la misma sea prolongada en el tiempo.

Para identificar este grupo de pacientes se consideran diferentes factores pronósticos.

Edad y estado general del paciente (status performance)

Para cuantificar el mismo, se utiliza en general la clasificación de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en una escala de 0 a 3. Todos los estudios actuales parecen indicar que las mejores respuestas a cualquier tratamiento instituido se obtienen en pacientes jóvenes y con buen status performance.

Carga tumoral total

Existe una relación directa entre carga tumoral y respuesta al tratamiento. Además presentan mejor pronóstico las metástasis tardías aparecidas en la evolución vs las metástasis presentes al momento del diagnóstico; las metástasis pulmonares respecto a las óseas, hepáticas o del SNC; las metástasis únicas vs las múltiples y las metástasis resecables completamente vs las resecables parcialmente.

Nefrectomía

La nefrectomía parecería ser un elemento de buen pronóstico en algunos pacientes y esto se vincularía con una inmunodepresión secundaria al tumor renal, que desaparece luego de la

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

cirugía.

Tipo histológico

La variante sarcomatoide aparece como el patrón histológico más asociado a un pronóstico desfavorable y con escasa o nula respuesta a tratamientos sistémicos.

Compromiso ganglionar retroperitoneal

La presencia de ganglios linfáticos metastásicos parece ser un factor pronóstico negativo, incluso más significativo que el status performance.

Exámenes de Laboratorio

La presencia de anemia severa, neutrofilia, trombocitosis, elevación de LDH o fosfatasa alcalina e hipercalcemia, se asocian a pronóstico desfavorable.

Los criterios pronósticos más reconocidos se ilustran en la Tabla 5.

CRITERIOS DE RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

MSKCC (Motzer 2002)	Franceses (Escudier 2002)	Heng (2009)	Choueiri(2007)
-KPS< 80%	-ECOG PS>0	-KPS<80%	-ECOG PS > 0
-LDH>1.5 x valor normal	-Hb< valor normal	-LDH>1.5x valor normal	-Calcemia < 8.5mg/dl o > 10 mg/dl
-Calcemia> 10mg/dl.	-Neutrófilos > valor normal	-Calcemia <10mg/dl	-Plaquetas >300 K/uL
-Hb < valor normal	-Fosfatasa alcalina > valor normal	-Hb < valor normal	-Neutrófilos >4.5 K/uL
-Intervalo entre diagnóstico y tto con INF <12 meses	-PCR ≥50	-Neutrófilos> valor normal	-Intervalo entre diagnóstico y tto con TB < 2 años
	-VES≥100	-Plaquetas> valor normal	
	-Intervalo entre nefrectomía y aparición de metástasis < 12 meses	-Intervalo entre dg y tto con TB <12 meses	
	-Número de sitios metastásicos >1		
	-Metástasis óseas, hepáticas, mediastinales		

Tabla 5. Criterios pronósticos en Cáncer Renal Metastásico. (Cáncer Management And Research, 2010)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Los Criterios RECIST, ampliamente utilizados para evaluar la respuesta de tratamientos sistémicos en tumores sólidos, no parecen ser correctos para evaluar la respuesta de las TB, ya que no siempre este tipo de tratamiento produce reducción del tamaño tumoral.

Pueden producir necrosis o destrucción intra tumoral que no se traduzca necesariamente por una disminución del diámetro tumoral medido por TC (base del criterio RECIST).

Es por esto que actualmente se propone el MASS CRITERIA (Morfología, Atenuación, Tamaño, Estructura) para evaluar las respuestas a las TBM. (119)

Usando el MASS CRITERIA, se elaboran 3 categorías:

Respuesta Favorable, Respuesta Intermedia y Respuesta Desfavorable.

Los criterios de Respuesta Favorable tienen una sensibilidad del 86% para predecir una progresión libre de enfermedad mayor a 250 días, cuando se lo compara con un 17% de sensibilidad del criterio RECIST. (119)

Actualmente deberíamos considerar los siguientes criterios para evaluar la respuesta de los tratamientos sistémicos: (Tabla 6)

Existen actualmente 2 Trials en curso (E-PREDICT y S-PREDICT), con biomarcadores para predecir respuesta al tratamiento con Everolimus y Sunitinib.

<i>Criterios de evaluación de respuesta a los tratamientos sistémicos en CRM</i>	
Criterios Clínicos	Edad < 65 a; Karnofsky < 70; LDH \geq 1.5 veces valor normal
Criterios Histológicos	Células Claras/ No Células Claras
Criterios Moleculares Favorables	\uparrow pAKT nucleares, \uparrow pAKT-Ps6, CAIX, PTEN
Criterios Moleculares Desfavorables	\uparrow pAKT citoplasmáticos, \uparrow IMP3, B7H1, B7H4, Vimentina, p53
Criterios Imagenológicos	MASS/ RECIST

Tabla 6. Criterios de evaluación de respuesta a los Tratamientos Sistémicos En CRM.(120)

TRATAMIENTO QUIRURGICO EN EL CÁNCER RENAL METASTASICO

La indicación de cirugía en estos pacientes puede surgir de:

- 1) Tratamiento paliativo de síntomas vinculados al tumor primario.
- 2) Nefrectomía asociada a resección quirúrgica de metástasis.
- 3) Nefrectomía asociada a un tratamiento sistémico, básicamente inmunoterapia o Terapias Blanco Moleculares.

TRATAMIENTO PALIATIVO DE SÍNTOMAS VINCULADOS AL TUMOR PRIMARIO

En pacientes con síntomas severos, claramente vinculables al tumor primario, como ser hematuria, dolor o incluso síndromes paraneoplásicos, puede estar indicada la nefrectomía cuando no pueda manejarse estos síntomas en forma conservadora.

En pacientes de alto riesgo, con elevada comorbilidad, pueden estar indicados tratamientos menos agresivos como ser, la ligadura ureteral o la embolización renal.

En pacientes con síndromes paraneoplásicos, debe recordarse, que los mismos pueden ser producidos por la masa tumoral metastásica, por lo que la nefrectomía puede no eliminar la sintomatología existente en estos casos.

NEFRECTOMÍA ASOCIADA A RESECCIÓN QUIRÚRGICA DE METÁSTASIS

La identificación de una metástasis sistémica al momento del diagnóstico, raramente es una lesión aislada y en la evolución, casi invariablemente aparecen lesiones metastásicas ignoradas inicialmente por los métodos imagenológicos actualmente disponibles.

En estos casos puede ser preferible actuar quirúrgicamente sobre el tumor primario en el inicio y si en la evolución inmediata (3 a 6 meses) no se detectan otras metástasis, podría entonces estar indicada la resección quirúrgica.

Las lesiones metastásicas más favorables para el tratamiento quirúrgico son aquellas que aparecen en forma alejada respecto a la nefrectomía, luego de un periodo libre de enfermedad prolongado (mayor a 12 meses) y fundamentalmente si son pulmonares, únicas y pueden researse completamente.

Kavolius y cols publicaron una serie de 140 pacientes tratados con metastasectomía, con supervivencia de 50% a 5 años si las metástasis eran únicas, completamente reseables y en ciertos órganos como pulmón o glándulas.(121)

Russo publica la experiencia en 192 pacientes sometidos a Nefrectomía y metastasectomía completa con supervivencia de 49% a 5 años. (122)

En pacientes con síntomas vinculables a metástasis óseas que se traducen como dolor refractario a la radioterapia analgésica o con impotencia funcional, la reducción quirúrgica y fijación interna del marco óseo, se indica cada vez con mayor frecuencia, con resultados funcionales satisfactorios.

Las metástasis hepáticas o a nivel del sistema nervioso central son en general de peor pronóstico y rara vez tienen indicación de cirugía.

NEFRECTOMÍA ASOCIADA A ESQUEMAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

Hasta el año 2007 el mejor tratamiento sistémico disponible era la Inmunoterapia y dos estudios randomizados avalaron la indicación de la Nefrectomía Citorreductora previa al uso de Interferón, el análisis combinado de estos trabajos demostró una mejoría en la supervivencia media de casi 6 meses

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

con una disminución del riesgo de muerte de 30% con este esquema terapéutico.(123)(124)(125)

Esto motivó que todos los ensayos clínicos iniciales con Terapias Blanco Moleculares (TBM), extrapolaran el beneficio de la Nefrectomía Citorreductora también a estas nuevas modalidades terapéuticas.

Actualmente existe un Estudio Randomizado en curso (CARMENA) que randomiza casi 600 pacientes en dos brazos, un brazo con Nefrectomía Citorreductora y Sunitinib y el otro brazo recibirá solo tratamiento sistémico con Sunitinib. Quizás este estudio nos muestre con cierto nivel de evidencia, si es necesaria la nefrectomía también en las TBM.

Existen actualmente algunos reportes que indican que la Nefrectomía Citorreductora podría tener beneficio en los pacientes que recibirán TBM, fundamentalmente en aquellos pacientes con Criterios de Buen Pronóstico o Pronóstico Intermedio, más dudoso es que los pacientes con Criterios de Mal Pronóstico, se beneficien de la cirugía. (126)(127)(128)(129)(130)(131)(132)

Si bien toda esta evidencia surge de estudios retrospectivos o de series no randomizadas, parecería razonable que, con excepción de pacientes con mal estado general, enfermedad extrarrenal de gran volumen o lesiones cerebrales críticas, la nefrectomía citorreductora debe ser la primera consideración en el cáncer renal metastásico.

Aquí también las técnicas mínimamente invasivas tienen un rol fundamental, disminuyendo la morbilidad del procedimiento quirúrgico.

NEOADYUVANCIA CON TERAPIAS BLANCO MOLECULARES

Los argumentos teóricos para una Neoadyuvancia con TBM en el cáncer renal metastásico son:

- 1) Facilitar la cirugía en un tumor renal localmente avanzado (Downstage).
- 2) Reducción del tamaño tumoral en monorrenos o tumores bilaterales de tal manera que permita una cirugía preservadora de nefronas.
- 3) Tumores con trombo en vena cava inferior por encima del diafragma o de las venas suprahepáticas, para lograr una disminución del nivel del trombo que permite una cirugía de menor morbimortalidad.

Los resultados publicados en la literatura de esta modalidad terapéutica son de escasa evidencia, proveniente de reporte de casos o pequeñas series.

Puede verse en pacientes tratados con Sunitinib un 10% de pacientes que responden con disminución del tamaño del tumor renal, un 10% de pacientes con disminución del tamaño del trombo en VCI, pero se observa un 25% de progresión tumoral intra tratamiento. (133)

Respecto a las dificultades técnicas y/o complicaciones que puede generar la neoadyuvancia con terapias blanco hay controversia en la literatura, Margulis y Powels describen mayores dificultades intraoperatorias secundaria a fibrosis, un aumento del número de complicaciones Clavien 1-2, sin cambio en las complicaciones Clavien 3-4.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

En contrapartida Wood y Cowey no encuentran diferencias en las dificultades intraoperatorias ni en las complicaciones. (134)

En suma: Si bien toda esta evidencia surge de estudios retrospectivos o de series no randomizadas, parecería razonable que, con excepción de pacientes con mal estado general, enfermedad extrarrenal de gran volumen o lesiones cerebrales críticas, la nefrectomía citorreductora debe ser la primera consideración en el cáncer renal metastásico.

Aquí también las técnicas mínimamente invasivas tienen un rol fundamental, disminuyendo la morbilidad del procedimiento quirúrgico.

El uso de Terapias Blanco Neo Adyuvante a la Nefrectomía es aún controversial y debemos esperar el resultado de más ensayos clínicos .

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL CÁNCER RENAL METASTÁSICO

Como ya dijimos anteriormente, el advenimiento de las Terapias Blanco Moleculares, cambió en los últimos 5 años el paradigma del tratamiento del CRM, antes de las TBM los mejores tratamientos disponibles eran el uso de Interferón o Interleukina 2, con escasa respuesta e importantes efectos secundarios.

INMUNOTERAPIA

Interferon Alfa: el interferón alfa comenzó a ser utilizado en el carcinoma de células renales metastásico en los años 80. Su mecanismo de acción real es desconocido pero se cree que puede generar una inhibición de la replicación de las células tumorales, mediada por alteraciones enzimáticas y también podría tener una actividad inmuno moduladora, aumentando la citotoxicidad de los linfocitos contra las células tumorales y potenciando la acción de las células "natural killer".

Los trabajos mostraron tasas de respuesta global (entre parcial y completa) relativamente baja, en el orden del 2 al 30%. (123)(124)

Los mejores resultados se observaron en pacientes jóvenes, con buen estado general, nefrectomizados, con intervalos libres de enfermedad prolongados y con metástasis fundamentalmente pulmonares. El tiempo promedio entre el inicio del tratamiento y la objetivación de la respuesta es de aproximadamente 3 a 4 meses.

Su morbilidad no es despreciable y se observan frecuentemente fiebre, mialgias, anorexias, cefaleas, alteraciones hematológicas y hepáticas.

Interleukina 2: la interleukina 2, es una citoquina que tiene efecto anti tumoral mediante el sistema inmunológico del huésped.

Su acción se vincula a la activación de células inmunes que reaccionan con las células tumorales como células blanco. Aumenta la actividad de las células T citotóxicas con acción citotóxica no específica (LAK cell) y de las células natural killer.

En un intento de mejorar los índices de respuesta se han realizado tratamientos con interleukina

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

2 en bolo a altas dosis, en grupos de paciente jóvenes y con buen estado general.

Esta última modalidad terapéutica presenta una elevada morbilidad ya que su toxicidad genera un aumento de la permeabilidad del endotelio vascular, con severa hipotensión, taquicardia, arritmias, insuficiencia renal oligoanúrica, edema pulmonar y ascitis.

Esto obliga a que su uso se vea limitado a grupos seleccionados de pacientes, en centros especializados e internación en áreas de terapia intensiva para su soporte.

Los índices de respuesta global varían de 5 a 30% y se observan en grupos de pacientes con características similares a los analizados con el uso de interferón. (135)(136)

TERAPIAS BLANCO MOLECULARES

Inhibidores de Tirosin-Quinasa (TKI):

Estas drogas inhiben la actividad de la enzima tirosin quinasa que se traduce en una inhibición de la angiogénesis tumoral, sobre todo por anulación de los receptores endoteliales del VEGF.

Estas drogas son: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Dovitinib, Tivozanib, Bevacizumab.

Sunitinib:

Esta droga es la referencia estándar para el tratamiento de primera línea, su indicación surge del estudio pivot Fase III de Motzer publicado en 2007 (137), mostró una sobrevida libre de progresión de 11 meses vs 5 meses comparado con Interferon alfa. La interrupción permanente del tratamiento con Sunitinib por toxicidad fue de 10%, la interrupción transitoria o necesidad de disminuir la dosis se observó en 1 de cada 3 pacientes.

Sorafenib:

La principal indicación de esta droga es como alternativa de segunda línea en enfermedad avanzada y surge del estudio pivot TARGET de Fase III en pacientes que progresaron luego del uso de Inmunoterapia, demostró una sobrevida libre de progresión de 5,5 meses en pacientes tratados con Sorafenib vs 2,8 meses en pacientes con placebo y sobrevida global de 19 meses vs 16 meses. (138)(139)

Pazopanib:

La utilización de Pazopanib como droga de primera línea al igual que Sunitinib se basa en el estudio de Fase III que comparó Pazopanib con placebo en pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo con Inmunoterapia, los resultados mostraron una sobrevida libre de progresión de 11 vs 2,8 meses con placebo en pacientes no tratados previamente y de 7 vs 4 meses cuando se comparó con pacientes que progresaron con Inmunoterapia. (140)

El estudio COMPARZ en Fase III comparando Pazopanib vs Sunitinib, demostró que el Pazopanib no es inferior al Sunitinib en primera línea, pero muestra un mejor perfil de seguridad y aceptación por los pacientes. (70% vs 30%). (141)

Axitinib:

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

El uso de esta droga en segunda línea luego de progresión del tratamiento con Sunitinib, Bevacizumab, Temsirolimus o Inmunoterapia fue evaluado en el estudio de Fase III AXIS, cuando se comparó con sorafenib en segunda línea, el Axitinib mostró una sobrevida libre de progresión de 6,7 meses vs 4,7 meses. (142)

Tivozanib:

Esta droga fue superior al placebo en un estudio de Fase II (Cáncer Symposium, Orlando, 26-28 feb. 2009) comparada con Sorafenib en un estudio de Fase III (TIVO-1). (143)

Dovitinib:

En un estudio de Fase III, como droga de segunda línea, Dovitinib fue comparado con Sorafenib. (144)

Bevacizumab:

Esta droga es un anticuerpo monoclonal anti VEGF. Inicialmente se comparó Bevacizumab con placebo en pacientes tratados con Inmunoterapia, encontrándose una sobrevida libre de progresión de 5 meses vs 2,5 meses a favor del grupo tratado con Bevacizumab.

Posteriormente en 2 ensayos en Fase III (AVOREN – CALGB 90206), se comparó Bevacizumab asociado a Interferón alfa vs Interferón alfa, en pacientes sin tratamiento previo.

Estos estudios demostraron que la asociación de Bevacizumab e Interferón es superior al uso de Interferón solo en la sobrevida libre de progresión (10 vs 5 meses) y en la tasa de respuestas objetivas (31% vs 13%). (145)(146) El Trial BEVLIN busca disminuir la dosis de Interferón asociado al Bevacizumab (NCT 00796757).

Esta droga también fue testada en asociación con Temsirolimus (TORAVA) demostrando un mal perfil de seguridad en esta combinación y también en asociación con Sunitinib mostró un peor perfil de toxicidad, sin mejorar los resultados del Sunitinib solo.(147)(148)

Inhibidores de la vía m-TOR: la enzima m-TOR es clave en la regulación del crecimiento celular y angiogénesis, por lo tanto las drogas que aquí actúan, buscan inhibir el crecimiento tumoral por una vía diferente al VEGF.

Las drogas utilizadas son Temsirolimus y Everolimus.

Temsirolimus:

Esta fue la primera droga inhibitoria de m-TOR usada en ensayos clínicos, se diseñó el estudio Fase III para pacientes portadores de CRM con Criterios de Motzer de Mal Pronóstico (75% de los pacientes incluidos cumplían este requisito) que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Se randomizaron en 3 brazos que recibieron Interferón alfa, Temsirolimus o asociación de Interferón y Temsirolimus.

Los resultados demostraron una mejoría en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en el grupo tratado con Temsirolimus(4 vs 2 meses y 11 vs 8 meses respectivamente). (149)

Everolimus:

Esta droga tiene su indicación como segunda línea y su uso se basa en los resultados de un estu-

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

dio fase III en pacientes que ya habían recibido tratamiento con Sunitinib o Sorafenib (RECORD-1).

Comparado con placebo, Everolimus mostró una mejor supervivencia libre de progresión (4 vs 2 meses), si bien la tasa de respuesta fue baja, se observó una estabilización de la enfermedad a favor del grupo tratado con Everolimus (63% vs 32%).(150) Figura 4.

Las opciones terapéuticas con TBM se ilustran en la Tabla 7.

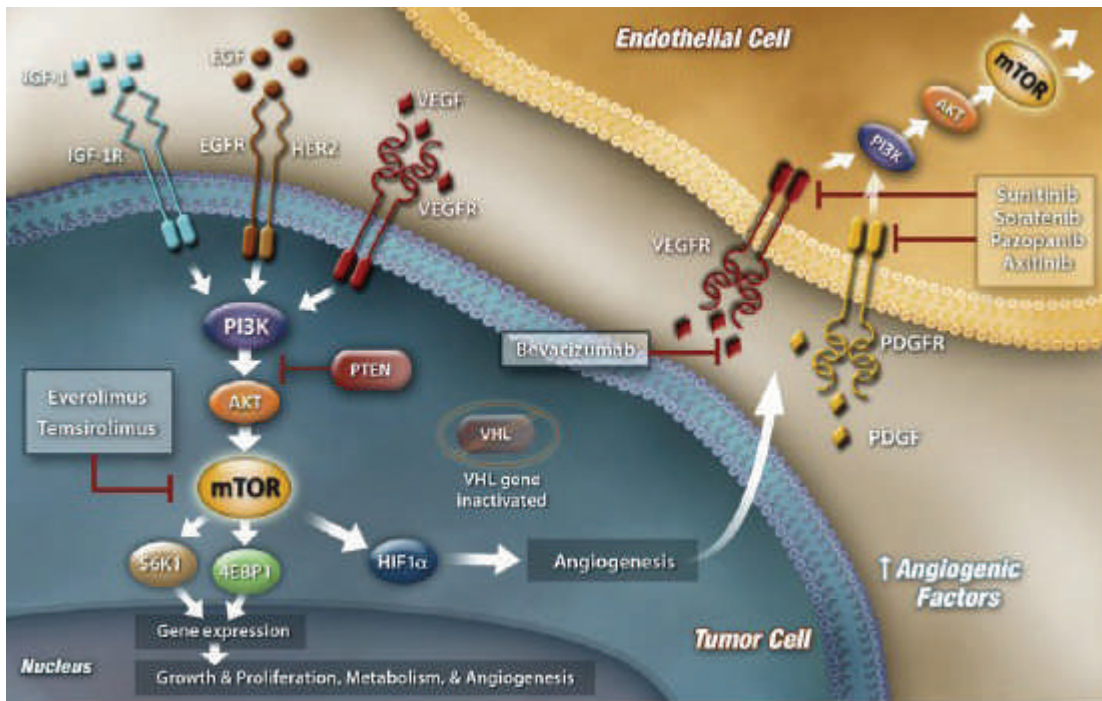


Figura 4. Blancos Moleculares de las drogas usadas actualmente en el Cáncer Renal Metastásico.

PRIMERA LÍNEA DE TB	
Pronóstico Bueno	IL2 a altas dosis
Pronóstico Bueno e Intermedio	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + INFα
Pronóstico Malo	Temsirolimus
SEGUNDA LÍNEA DE TB	
Tratamiento previo con Inmunoterapia	Sorafenib-Axitinib-Pazopanib
Tratamiento previo con TKI	Axitinib-Everolimus –Sorafenib
Tratamiento previo con inhibidores mTor	Ensayos clínicos

Tabla 7. Tratamientos de primera y segunda línea con terapias blanco en CRM. (151)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Para evaluar los beneficios y toxicidad de estas drogas en terapias secuenciales o combinadas, recordemos que la Dosis Máxima Tolerable fijada en estudios de Fase I, casi nunca se puede cumplir en estudios de Fase III, lo que habla de la toxicidad clínica de estos tratamientos.

Quizás, la Dosis Limitada por Toxicidad puede ser mejorada con apoyo de Marcadores Genéticos, Farmacocinética y Farmacogenética.(152)

Las terapias combinadas son elevadamente tóxicas y no son superiores, se necesitan más estudios randomizados con disminución de dosis, uso de marcadores genéticos y avanzar en Farmacogenética, para disminuir toxicidad y mejorar respuestas a los tratamientos.

Las terapias secuenciales son levemente más tóxicas que las de una sola línea, dependiendo de la droga usada y el status del paciente. Aún se necesitan estudios Fase III más amplios para definir las correctamente.

Hoy sabemos que:

- 1) La asociación de Bevacizumab e INF demostró mejor sobrevida libre de progresión que el uso de INF solo y con un perfil de seguridad aceptable (AVOREN).
- 2) La asociación de Bevacizumab y Sunitinib no aporta beneficios respecto al uso de Sunitinib sólo pero aumenta los efectos secundarios y los costos.
- 3) La asociación de Bevacizumab o Sunitinib con Everolimus tiene una alta toxicidad (TORAVA).
- 4) Si falla Sunitinib o Sorafenib en primera línea, puede hacerse una segunda línea con otros TKI como Axitinib, Pazopanib o Sunitinib, o usar inhibidores de m-TOR como Everolimus (AXIS) (RECORD 1) (Fase II).
- 5) Si falla la Inmunoterapia en primera línea, puede usarse TKI como segunda línea (AVOREN) (AXIS) (TIVO-1).
- 6) Si falla la asociación de Bevacizumab e Interferon alfa en primera línea, puede usarse TKI. (AVOREN).
- 6) La secuencia TKI - m-TOR – TKI es posible (RECORD1).
- 7) La secuencia Sorafenib-Sunitinib es más eficaz que la inversa (SWITCH) (NCT00732914).
- 8) El uso de Axitinib y Tivozanib es cada vez mas aceptado para 1ra línea (AXIS) (TIVO-1).
- 9) Existe un estudio en Fase III para inicio de 2da línea antes del fracaso de la 1ra.línea(EVEROSUN).
- 10) La progresión precoz luego del uso de VEGF es un elemento de mal pronóstico y hasta ahora, no hay una 2da línea efectiva.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

11) En pacientes que tienen una respuesta inicial al Sunitinib superior a 6 meses en primera línea y que luego reciben segunda línea con Bevacizumab o m-TOR, se puede usar de tercera línea nuevamente Sunitinib (Second Chance).

12) Pacientes con criterios de buen pronóstico para una segunda línea de tratamiento pueden esperar una sobrevida global a 2 años del 75%, mientras que los pacientes con criterios de mal pronóstico, solo logran una sobrevida global a 2 años del 7%. (153)(154)(155)

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS DEL CÁNCER RENAL

Nunca se ha llegado a establecer claramente el tratamiento óptimo ni el pronóstico de los pacientes con cáncer renal localmente recidivante tras una cirugía inicial.

Se han publicado pocos estudios sobre este tema y es difícil llegar a conclusiones definitivas porque la mayoría de los estudios son retrospectivos y abarcan poblaciones heterogéneas de pacientes con recidiva local y enfermedad metastásicas mezclados en los mismos grupos.

Consideramos aquí dos situaciones, la recidiva local después de la nefrectomía radical y la recidiva después de la cirugía conservadora del parénquima renal.

RECIDIVA LOCAL DESPUES DE LA NEFRECTOMÍA RADICAL

La recidiva tumoral en la fosa renal luego de una cirugía radical puede resultar de:

- a) Persistencia de lesiones microscópicas en pacientes con enfermedad no limitada al riñón, por ejemplo afectación de la grasa perirrenal (estadío pT3a).
- b) Persistencia microscópica del tumor en pacientes con afectación de órganos adyacentes (estadío pT4).
- c) Metástasis inicialmente inaparente en los ganglios linfáticos retroperitoneales o en la glándula suprarrenal (pT1-4 N+M+).

Las recidivas en la fosa renal excepcionalmente se presentan en pacientes con tumores confinados al órgano, de estas recidivas, el 75% afecta el tejido adiposo remanente en la fosa renal y el músculo psoas, menos frecuentemente la glándula suprarrenal (cuando la misma no está incluida en la pieza de exéresis inicial), el diafragma y el hígado.

Aproximadamente 3 a 4 % de las piezas de nefrectomía radical muestra afectación de la glándula suprarrenal y en 2/3 de los casos son tumores del polo superior del riñón. La afectación suprarrenal ya sea por vía sistémica o por contigüidad del tumor, se acompaña de enfermedad sistémica en el 30 a 80% de los casos. (156)

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos peri aórticos representa un signo ominoso, ya que más del 90% de los pacientes desarrollaran metástasis sistémicas en la evolución. (157)

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Aspectos clínicos y diagnósticos: casi 60% de los pacientes con recidiva por cáncer renal son asintomáticos al momento del diagnóstico y el restante 40% habitualmente presentan dolor abdominal o en flanco, anemia, fiebre o repercusión general.

El intervalo medio entre la nefrectomía y el diagnóstico de la recidiva local es de aproximadamente 30 meses, pero se puede ver varios años después de la intervención quirúrgica. (158)

El diagnóstico inicial se establece generalmente por tomografía o resonancia magnética. En casos que los métodos por imagen no permitan diferenciar fibrosis post quirúrgica y recidiva tumoral en la fosa renal, puede recurrirse a la utilización del PET/TC.

Quizás el mayor valor del PET/TC pueda estar en la valoración de masas residuales y de recidivas locales detectadas por otros métodos de imagen, ya que la caracterización de estas lesiones es de suma importancia en el tratamiento y el PET/TC puede ser una herramienta que ayude a la toma de decisiones en estos casos.

Un papel importante del PET/TC es la detección de metástasis a distancia que frecuentemente se asocian a las recidivas locales, en la detección de enfermedad sistémica, algunos trabajos encuentran una sensibilidad de hasta el 100% para este método imagenológico.

De todas maneras, si bien los resultados son prometedores, aún no existen estudios que permitan recomendar con nivel de evidencia la realización rutinaria del PET para el estudio de masas residuales. (159)(160)(161)

Tratamiento:

La resección quirúrgica sigue siendo la única opción terapéutica en estos pacientes. Solo debe recomendarse la cirugía como tratamiento eficaz cuando: a) es posible la resección completa, b) la incidencia de complicaciones vinculada a la cirugía sea razonablemente baja, c) produzca un incremento en la supervivencia.

Respecto a la resección de las recidivas por cáncer renal, es técnicamente posible en casi el 100% de los pacientes y algunas series muestran hasta 75% de pacientes con bordes de resección libres de tumores. (158)

En cuanto a la incidencia de complicaciones quirúrgicas, la mortalidad varía en la literatura entre 0 y 18% y el porcentaje de complicaciones postoperatorias significativa es de aproximadamente el 30%. (158) Si consideramos que la evolución en la recidiva local no tratada es fatal en todos los pacientes, estas cifras parecen razonables.

Finalmente, considerando algunas series históricas, la supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes puede llegar hasta 40 % al cabo de 10 años, estas cifras son alentadoras si se considera que no existe probabilidad de supervivencia a largo plazo para los pacientes no tratados. Para lograr buenos resultados, el cirujano debe ser dispuesto a realizar grandes resecciones, que puedan afectar el psoas, glándula suprarrenal, intestino delgado, colon, bazo, diafragma, hígado, cola de páncreas y ganglios linfáticos peri aórticos.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

El abordaje en estos casos suele realizarse mediante una incisión abdominal exclusivamente o abordaje tóraco- abdominal. Está ampliamente aceptado que ningún paciente con bordes quirúrgicos positivos sobrevive a largo plazo.

La radioterapia externa es ineficaz para el tratamiento de las recidivas locales en el cáncer renal y actualmente casi ni se menciona en las publicaciones al respecto. Los protocolos de radioterapia asociada cirugía no añade beneficios al tratamiento quirúrgico exclusivo. (162)

Pronóstico:

Las tasas de sobrevida después de la recidiva local se sitúan entre 30 y 40%, lo que justifica el esfuerzo por tratar estos casos. Esta sobrevida está en relación con algunos factores pronósticos:

a) Presencia de metástasis a distancia: la asociación de recidiva local con enfermedad sistémica es de muy mal pronóstico y debe considerarse y tratarse como enfermedad diseminada por lo que la sobrevida a largo plazo es excepcional.

b) Afectación suprarrenal: como ya hemos mencionado 30 a 80 % de estos pacientes presentan también metástasis sistémicas.

c) Metástasis ganglionares: es casi invariablemente evidencia de afectación sistémica por lo que su pronóstico es ominoso.

d) Resección tumoral incompleta: los pacientes resecados parcialmente suelen sobrevivir por periodos cortos e invariablemente fallecen por la evolución de la enfermedad.

e) Intervalo de la recidiva: aparentemente cuanto más prolongado es el intervalo entre la cirugía inicial y la recidiva, mejores son los resultados obtenidos con la exéresis quirúrgica de la lesión.

Finalmente en pacientes de edad avanzada con importante comorbilidad asociada y que presentan recidivas en la fosa renal tardías y asintomáticas, la observación puede ser una opción que no afecte la calidad de vida; al respecto, se han reportado sobrevidas de 8 años sin tratamiento en estas situaciones especiales.

RECIDIVA LOCAL DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA DEL PARENQUIMA RENAL

Estas recidivas pueden deberse a: a) resección incompleta del tumor primario, b) crecimiento de tumores multicéntricos en el remanente renal y c) afectación metastásica de los ganglios linfáticos o glándula suprarrenal.

La recidiva extrarrenal ocurre con la misma frecuencia después de la nefrectomía radical o la cirugía conservadora del parénquima renal y tiene su origen fundamentalmente en la extensión loco-regional de la enfermedad.

Una consideración especial debe hacerse con los casos de cirugía conservadora en pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau ya que en estos casos la recidiva local es mucho más frecuente.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Aspectos clínicos y diagnósticos:

Estas recidivas suelen ser asintomáticas y se detectan en tiempos variables después de la cirugía, dependiendo de la causa que motive la recidiva. La tomografía computada es el estudio por excelencia para la detección de las recidivas tumorales en estos pacientes.

Tratamiento:

Los pacientes con recidiva tumoral en la fosa renal o en el riñón remanente después de la cirugía conservadora deben tratarse siguiendo la misma estrategia planteada para los casos de recidiva luego de una nefrectomía radical, es decir exéresis completa de toda la lesión y órganos involucrados.

Cuando la recidiva se produce en el riñón remanente, puede llevarse a cabo con éxito otra cirugía parcial en un número significativo de pacientes.

En pacientes de elevada comorbilidad y/o monorreno, con pequeñas lesiones recidivantes en el parénquima renal, puede optarse por la vigilancia con un bajo riesgo de progresión de la enfermedad. (162)

Pronóstico:

El pronóstico de estos pacientes depende al igual que en las recidivas luego de la nefrectomía radical, en gran manera de la presencia de enfermedad sistémica asociada.

Un dato interesante es que el riesgo de enfermedad metastásica asociada a la recidiva local es próximo al 60% en el cáncer renal esporádico pero de solo 8% en pacientes con enfermedad de Von

Hippel Lindau. (162)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Jemal, A., Tiwari, R.C., Murria, T., Ghafoor, A., Samuels, A., Ward, E., et al: Cáncer statistics, 2004. CA Cáncer J Clin 2004, 54:8 .
- 2- Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A.: Cáncer Statistics, 2012. CA Cáncer J Clin 2012;62:10-29.
- 3- Chow, W. H., Devesa, S. S., Warren, J. L. and Fraumeni, J. F., Jr.: Rising incidence of renal cell Cáncer in the United States. JAMA, 281: 1628, 1999.
- 4- Lieber, M. M., Tomera, F. M., Taylor, W. F. and Farrow, G. M.: Renal adenocarcinoma in young adults: survival and variables affecting prognosis. J Urol, 125: 164, 1981.
- 5- Rodriguez, A., Patard, J. J. And Lobel, B.: Renal cell carcinoma in young adults: incidence, disease outcome and review of the literature. Arch Esp Urol, 55: 969, 2002.
- 6- Tsui, K.-H., Shvarts, O., Smith, R.B., Figlin, R., deKernion, J.B. and Belldegrun, A.: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol, 163: 426, 2000.
- 7- Vasallo, J. A., y col. III Atlas de incidencia y mortalidad por cáncer en el Uruguay. 2002-2006.
- 8- Janzen, N. K., Kim, H. L., Figlin, R. A. and Belldegrun, A. S.: Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am, 30: 843, 2003.
- 9- Lang, E. E., Patil, N., Walsh, R., et al. A case of renal cell carcinoma metastatic to the nose and tongue. Ear, Nose & Throat Journal, May 2003.
- 10- Mukamel E., Konichezky M., Engelstein D., Servadio C. Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. J Urol 1988;140:22-24.
- 11- Lam J., Schvarts O., Pantuck A. A changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. Eur Urol 2004;45:692.
- 12- Dechet Ch., Bostwick D., Blute M., Bryant S., Zincke H., Renal oncocytoma: multifocality bilateralism, methacronus tumor development and coexistent renal carcinoma. J Urol 1999;162:40-48.
- 13- Nelson J., Oyasu R., Dalton D. The clinical and pathological manifestation of renal tumors in Von Hippel Lindau disease. J Urol 1994;152:2221.
- 14- Frydenberg M., Malek R., Zincke H. Conservative renal surgery for renal cell carcinoma in Von Hippel Lindau disease J Urol 1993;149:461.
- 15- Choyke, P. L., et al.: Imaging of hereditary renal Cáncer. Urol Clin North Am, 41: 1037-1051, 2003.
- 16- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and Cáncer: a meta-analysis. IJC 2008; 122:155-64.
- 17- Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. IJC 2005; 114:101-8.
- 18- Parkin DM. 2. Tobacco-attributable Cáncer burden in the UK in 2010. BJC 2011;105 Suppl 2:S6-S13.
- 19- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of Cáncer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008;371:569-78.
- 20- Parkin DM, Boyd L. Cáncers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. BJC 2011;105 Suppl 2:S34-7.
- 21- Luo J, Margolis KL, Adami HO, López AM, Lessin L, Ye W. Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). Am J Epidemiol 2007;166:752-9.
- 22- Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human Cáncers.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

JNCI 2011; 103:1827-39.

23- Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell Cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007;2:125-33.

24- Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into Cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167:438-46.

25- Lindblad P, Adami HO. Kidney Cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2002:467-85.

26- Marple JT, MacDougall M, Chonko AM. Renal Cancer complicating acquired cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1951-6.

27- Stewart JH, Bucciante G, Agodoa L, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:197-207.

28- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-9.

29- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney Cancer in men. *NEJM* 2000; 343:1305-11.

30- Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk Factors for Renal Cell Cancer: The Multiethnic Cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166(8):932-40.

31- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second Cancers among 40,576 testicular Cancer patients: focus on long-term survivors. *JNCI* 2005;97:1354-65.

32- Algaba F., *Uropatologia tumoral* 2: 21,1995.

33- Zincke H., Furlow W.L.: Metastatic squamous cell epithelioma of de kidney: report of a case of bilateral involvement and review of de literature. *J Urol* 109 (106): 971-1973.

34- Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Piloni S, Rubilotta E, et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001; 67(2):130-4.

35- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* :2011 Oct;60(4):615-21.

36- Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmigani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 2012 Jul;110(1):76-83.

37- Argani P, Antonescu CR, Couturnier J: PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic immunohistochemical, ultrastructural and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2002, 26pp,1553.

38- López-Beltrán A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006 May;49(5):798-805.

39- H. Delgado Pereira: Tumores de riñón y de la vía excretora. Cuadernos de patología urológica. Cátedra de urología. Librería medica editorial, Montevideo 1986. P.79.

40- Hughes A.F., Schenone H. *Urología práctica*, 1 Ed. Bs As-Argentina: Inter- medica,1971.1182p.

41- Srougi M.,;Simon S.D. Adenocarcinoma renal en cáncer urológico. San Pablo , Platina 1990.

p77.

42- Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986;158:1-10.

43- De Kernion, J.B Belldegrun, A Tumores renales Campbell Urologia.

44- Yamashita Y, Takashashi M Watanbe O., et al: Small renal carcinoma pathologic and radiologic correlation. *Radiology* 184(2): 493,1992.

45- Patel A, FRCS. And Kernon J.B. Diagnosis and staging of renal cell Cancer: *Urologic Oncology U.S.A.* : WB Saunders company, 1997, p. 147.

46- Assimos D.G., Boyce W H ,Woodruff RD, Harrison LH, Mcculloch DL and Krooveand: *Intrao-*

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

- perative renal ultrasonography: a useful adjunct to partial nephrectomy. *J urol* 146:1218, 1991.
- 47- Ljungberg B, Cowan NC; Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010 Sep; 58(3):398-406.
- 48-Nouh MA, Inui M, Kakehi Y. Renal cell carcinoma with IVC thrombi: Current concepts and future perspectives. *Clin Med Oncol*. 2008;2:247-56.
- 49-Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*.2008 Sep-Oct;28(5):1325-38.
- 50-Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):589-97.
- 51- Bosniak MA: observation of small incidentally detected renal masses. *Seminars in urologyoncology* 13(4): 267, 1995
- 52- Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005. Jan-Feb;29(1):64-8.
- 53- McLaughlin AF, Magee MA, Greenough R et al :Current role of gallium scanning in the mangment of lymphoma . *EurNuclMed* 16(8-10): 755, 1990.
- 54- Nelson J.B, Oyasu,R., Dalton D.P.: The clinical and pathological manifestation of renal tumors in Von Hippel Lindeau disease . *J.Urol* 152:2221, 1994.
- 55-Ramdave S, ThomasGW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(3):825–30.
- 56- Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2333-7.
- 57-Ljungberg B, Cowan NC; Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010 Sep; 58(3):398-406.
- 58- Zincke H Cirugía preservadora de nefronas en el carcinoma de células renales : en H Villavicencio y E. Solsona: Estrategia actual para el futuro de uro oncología. Fundación IPSEN-LASA Madrid,1998 p.303.
- 59- Robson CJ, Churchill BM Anderson W: the results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma *J Urol* 101: 297, 1969.
- 60-Algaba AF, Villavicencio MH y otros. Protocolo Grupo Uro oncológico: Protocolo de carcinoma renal. Madrid ENE, 1996. 25 p 137-146.
- 61- B. Ljungberg , K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield,S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, M. Staehler, A. Volpe. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2013.
- 62- Go AS, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305.
- 63- Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 May;171(3):1066.
- 64- Butler BP, Novick AP, Miller DP, Campbell SA, Licht MR: Management of small unilateral renal cell carcinomas: Radical versus nephron sparing surgery. *Urology* 1995; 45 (1): 34
- 65- Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, Zincke H: Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing of radical surgery. *J Urol* 155. 1868, 1996.
- 66- Schlichter A, Schubert R, Werner W, et al. How accurate is diagnostic imaging in determi-

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

nation of size and multifocality of renal cell carcinoma as a prerequisite for nephron-sparing surgery? *Urol Int* 2000;64(4):192–7.

67- Nissenkorn I, Bernheim J. Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153(31):620–2.

68- Minervini A, Serni S, Giubilei G, et al. Multiple ipsilateral renal tumors: retrospective analysis of surgical and oncological results of tumor enucleation vs radical nephrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):521–6.

69- Rabbani F, McLoughlin MG. Parameters predictive of multicentricity in renal cell carcinoma. *Can J Urol* 1997;4(3):406–11.

70- Nissenkorn I and Bernheim J: Multicentricity in renal cell carcinoma. *J. Urol.* 153: 620, 1995.

71-Steinbach F., Stockle M., Griesinger A., Sorkel S., Stein R, Miller SC. And Hohenfellner R: Multifocal renal cell tumors: a retrospective analysis of 57 patients treated with radical nephrectomy. *J. Urol.* 152:1393. 1994.

72- D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br JUrol.* 1997;79:15.

73- Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR et al: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007; 178: 41.

74- Gill IS, Patil MB, de Castro Abreu AL et al: Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol* 2012; 187: 807.

75- Scoll BJ, Uzzo RG, Chen DY et al (Robot-assisted partial nephrectomy: a large single-institutional experience. *Urology.* 2010 ,75:1328–1334.

76- Haber GP, White WM, Crouzet S et al (2010) Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: single-surgeon matched cohort study of 150 patients. *Urology* 76:754–758.

77- Andrew J. Hung, Jie Cai, Matthew N. Simmons and Inderbir S. Gill*. "Trifecta" in Partial Nephrectomy. *J Urol* Vol. 189, 36-42, January 2013

78- Brian R. Lane, Steven C. Campbell, Sevag Demirjian and Amr F. Fergany: Surgically Induced Chronic Kidney Disease May be Associated with a Lower Risk of Progression and Mortality than Medical Chronic Kidney Disease. *J Urol* 2013; 189, 1649:1655.

79- Archie Hughes-Hallett, Prasad Patki, Nilay Patel, Neil J. Barber, Mark Sullivan, and Ranjan Thilagarajah. Robot-Assisted Partial Nephrectomy: A Comparison of the Transperitoneal and Retroperitoneal Approaches. *Journal of Endourology* 2013; 27, 869:874.(79*) Zhuo WL, Ephren O, Olweny O, et al. Prediction of perioperative outcomes following minimal invasive partial nephrectomy: role of the RENAL Score. *World J Urol* 2013, 31:1183-89.

80- Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. *Urology* 2003;62:827-30.

81- Rodriguez R, et al. Renal ablative cryosurgery in selected patients with peripheral renal masses. *Urology* 2000;55(1):25–30.

82- Permpongkosol S, Nielsen ME, Solomon SB. Percutaneous renal cryoablation. *Urology* 2006;

83- Aron M, et al. Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. *J Urol* 2010; 183(3):889–95.

84- Allaf ME, et al. Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: cryoablation versus radio frequency ablation—initial observations. *Radiology* 2005;237(1):366–70.

85- Varkarakis IM, et al. Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. *J Urol* 2005;174(2):456–60; discussion 460.

86- Leveillee RJ, et al. Oncological outcomes utilizing real-time peripheral thermometry-guided radiofrequency ablation of small renal masses. *J Endourol* 2013;27(4):480–49.

87- Psutka SP, et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for t1 renal

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

cell carcinoma. *EurUrol* 2013;63(3):486–92.

88- Smaldone MC, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cáncer* 2012;118(4):997–1006.

89- Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175(2):425–31.

90- Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated life time attributable risk of Cáncer. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2078–86.

91- Brenner D, Elliston C, Hall E, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal Cáncer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(2):289–96.

92- Dulabon LM, Lowrance WT, Russo P, et al. Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cáncer* 2010;116(10):2316–21.

93- Kim SP, Shah ND, Weight CJ, et al. Contemporary trends in nephrectomy for renal cell carcinoma in the United States: results from a population based cohort. *J Urol* 2011;186(5):1779–85.

94- Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:465–9.

95- Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cáncer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *EurUrol* 2009;55(1):28–34.

96- Crispen PL, Breaux RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *EurUrol* 2011;59(1):18–23.

97- Novick A.C, Gosgrove D.M.; Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending in to the vena cava and the right atrium *J Urol* 123:947,1980

98- Sosa R., Muecke E.C, Vaighan E.D, Mc Carron J.P. : Renal cell carcinoma extending in to the inferior vena cava: the prognosis significance of the level of the vena cava involvement *J Urol* 132:1097,1984.

99-Skinner D.G, Pfister R.F, Colvin R: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *J Urol* 107:711,1972.

100- Sogani P.C, Herr H.W., Bains M.S, Whittmore W.E. : Renal cell carcinoma extending in to the inferior vena cava *J Urol* 120:660, 1983.

101-Cherrie R.J., Goldman D.G, Linder A, Dekernion J.B.: Prognostic implication of the vena cava extension of renal cell carcinoma *J Urol* 128:910, 1982.

102- Montie J. E, et al. Renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombi . *J Urol*, 1970, 103:p 414 .

103- Neves R. J; Zincke H., Surgical treatment of renal Cáncer with vena cava extension. *Br J Urol*, 59: p .390, 1987.

104- Varkarakis I. M, et al; Laparoscopic assisted nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy : preliminary results: *Urology* , 2004, 64: p.925.

105- Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo clinic experience with surgical managements, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU Int* 2004; 94(1):33-41.

106- Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, Zincke H, Bryant SC, Blute ML. Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol* 2003; 169(4):1282-6.

107-Gettman Mt, Blute ML. Surgical management of renal cell carcinoma invading the vena

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

cava. *Curr Urol Rep* 2002;3(1):37-43.

108- Terakawa T, Miyake H, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcome of surgical management for patients with renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *International J Urol* 2007; 14(9):781-4

109- Blute M.L, et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*, 2004,94:33.

110- Ciancio G, Livingstone AS, Soloway M. Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava. The University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur Urol* 2007; 51(4): 988-95.

111- Grannberg CF, Boorjian SA, Schaff HV, Orszulak TA, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Blute ML. Surgical management, complications and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology* 2008;72(1):148-52.

112-- Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):657-71.

113-Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Thompson RH, Blute ML. Cáncer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma – can the 2002 primary tumor classification be improved?. *J Urol* 2005; 173(3):716-19.

114-Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena cava thrombi. *Urology* 2009;74(1):154-59.

115- Blute ML, Boorjian SA, Leibovich Bc, Lohse CM, Frank I, Karnes RJ. Results of inferior vena caval interruption by Greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178(2):440-5.

116- Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pristch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Müller SC. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long term follow up. *J Urol* 2007;177(5):1703-8.

117- Bullock A, *Cáncer Management and Research* . 2010: Management of metastatic RCC in patients with poor prognosis

118- M E Gore and J M G Larkin, Challenges and opportunities for converting renal cell carcinoma into a chronic disease with targeted therapies. *British Journal of Cáncer* (2011) 104, 399 – 406.

119-Andrew Dennis Smith,, Shetal N. Shah, Brian I. Rini, Michael L. Lieber, Erick M. Remer. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) Criteria: Assessing Response and Predicting Clinical Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma on Antiangiogenic Targeted Therapy. *AJR* 2010; 194:1470–1478.

120- Eisengart LJ1, MacVicar GR, Yang XJ. Predictors of response to targeted therapy in renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 May;136(5):490-5.

121-Kavoulis JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:2261-66.

122-Egger SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006; 24:3101–3106).

123- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al: Nephrectomy followed by interferón alfa-2b compared with interferón alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:1655-59.

124- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical Nephrectomy plus interferón alfa based

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

immunotherapy compared with interferón alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286):966-70.

125- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Nephrectomy in patients with metastatic renal Cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-76.

126- Flanigan R.C, Mickisch G, Sylvester R, Tangent C, Van Poppel H, Crawford E.D, cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal Cancer: a combined analysis. *J Urol*, 2004,171(3):1071-76.

127- Choueiri T.K, Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J, Lampard J.G, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J. Urol*, 2011, 185(1):60-66.

128- Kassouf W, Sanchez Ortiz R, Pheroze T., et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with no clear cell histology. *J Urol*, 2007,178:1896-2000 .

129- Kader A.K., Tamboli P, Luongo T, Matin S., Bell K., Jonasch E., Swanson D.A, Wood C. Cytoreductive nephrectomy in the elderly patient. The MD Anderson Cancer center experience. *J Urol* 2007,177:855-61.

130- You D., Jeong I, Ahn J., H, et al. The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *J Urol* 2011; 185:54-55.

131- Zolnierek J, Nurzynski P, Langiewicz P, et al. Efficacy of targeted therapy in patients with renal cell carcinoma with pre-existing or new bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:371-378.

132- Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal Cancer: the role of surgery. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):295-301.

133. Schrader AJ1, Steffens S, Schnoeller TJ, Schrader M, Kuczyk MA. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: a novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol*. 2012 Oct;19(10):903-7.

134-. Wood CG1, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer*. 2009 May 15;115(10 Suppl):2355-60.

135- Fisher RI, Rosenberg SA, Fife G: Long term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; Suppl 1:S, 55-7.

136- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferón alfa-2^a, or both in renal cell carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:1272-78.

137- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-124.

138- Escudier B1, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.

139- Bernard Escudier, Tim Eisen, Walter M. Stadler, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 27:3312-3318.2009.

140- Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, et al, Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *JCO* February 20, 2010 vol. 28no. 6 1061-1068.

141- ESMO, Presidential Symposium II, Viena, 1º October 2012.

142- Dr Brian I Rini MD, Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Prof Andrey Kaprin, Cezary Szczylik, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

(AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 378, Issue 9807, Pages 1931 - 1939, 3 December 2011.

143- Robert Motzer, Timothy Eisen, Thomas E. Hutson, Cezary Szczylik, et al. Overall survival results from a Phase III study of tivozanib hydrochloride vs sorafenib in patients with renal cell carcinoma. Abstract No. 4501. ASCO-GU 2013.

144- Robert J Motzer, Camillo Porta, Nicholas J Vogelzang, Cora N Sternberg, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 15, Issue 3, Pages 286 - 296, March 2014.

145- Bernard Escudier, Joaquim Bellmunt, Sylvie Négrier, Emilio Bajetta, Bohuslav Melichar, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. *JCO* May 1, 2010 vol. 28 no. 132144-2150.

146- Brian I. Rini, Susan Halabi, Jonathan E. Rosenberg, Walter M. Stadler, Daniel A. Vaena, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *JCO* May 1, 2010 vol. 28 no. 132137-2143.

147- Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):673-80.

148- Fable Zustovich, Giuseppe Lombardi, Ornella Nicoletto, Davide Pastorelli. Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma. Review Article. *Critical Revisión in Oncology-Hematology* 82, 2012. Pages 112-122.

149- G. Hudes, M. Carducci, P. Tomczak et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 356 (2007), pp. 2271–2281.

150- Robert J Motzer, Bernard Escudier, Stéphane Oudard, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*, Volume 372, Issue 9637, Pages 449 - 456, 9 August 2008.

151- B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, M. Staehler, A. Volpe. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2013.

152- Porta C1, Szczylik C, Escudier B. Combination or sequencing strategies to improve the outcome of metastatic renal cell carcinoma patients: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Jun;82(3):323-37.

153- Z Mihály, Z Sztupinszki, et al. A Comprehensive Overview of Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Curr Cáncer Drug Targets.* Sep 2012; 12(7): 857–872.

154- Eric A. Singer, Gopal N. Gupta, and Ramaprasad Srinivasan, et al. Targeted Therapeutic Strategies for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol.* May 2012; 24(3): 284–290.

155- Edwin M. Posadas, Robert A. Figlin. Systemic Therapy in Renal Cell Carcinoma: Advancing Paradigms. *Oncol* vol28 March 13, 2012.

156- Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int.* 2009;103(2):160-64.

157- Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008; 35(4):673-78.

158- Bruno J.J., Snyder M:E, Motzer R.J, Russo P, Renal cell carcinoma local recurrences: Impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*, 2006, 97(5):pp.933-38.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

- 159- 18F-FDG-PET/CT in potentially advanced renal cell carcinoma: a role in treatment decisions and prognosis estimation. Ferda J, Ferdova E, Hora M, Hes O, Finek J, Topolcan O, Kreuzberg B. *AntiCáncer Res.* 2013 Jun;33(6):2665-72)
- 160-GoldbergMA, Mayo-SmithWW, Papanicolaou N, et al. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol* 1997;52(7):510-5.
- 161- Ramdave S, ThomasGW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(3):825-30.
- 162- Escudier B, Kataja V., Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*, 2010, sup 5,21: pp. 137-39.

ANEXO 1

BIOMARCADORES EN CÁNCER RENAL

Dr. Diego Abreu

Predecir la evolución de un cáncer renal y fundamentalmente su potencial metastásico en estadios precoces, supone actualmente nuestro mayor desafío.

Desde hace algunas décadas conocemos factores propios del paciente y la enfermedad con demostrado valor pronóstico, estos han sido agrupados en factores clínicos, anatómicos, histológicos y humorales, dentro de los que se destacan: escalas funcionales (ECOG PS, Karnofsky), el estadio TNM, gradación de Fuhrman, presencia de componente sarcomatoide, hemoglobina, trombocitosis, calcemia y proteína C reactiva.

Estos factores clásicos en su mayoría han sido integrados a modelos pronósticos, donde pueden alcanzar hasta un 90% de exactitud en predecir mortalidad post nefrectomía, siendo su mayor limitación predecir respuesta al tratamiento sistémico [1-4].

En los últimos años, el conocimiento de la biología tumoral del cáncer renal y las vías implicadas en la carcinogénesis, han puesto en evidencia un sin número de marcadores moleculares denominados, "Biomarcadores".

La incorporación de estos dentro de sistemas de estadificación integrada o modelos multimarcadores, también conocidos como "nomogramas" pronósticos, han permitido predecir con mayor exactitud el riesgo de muerte y recurrencia de la enfermedad, así como probabilidad de respuesta a las terapias blanco [1,2,4].

No obstante, la creación de grupos de riesgo, la selección de pacientes y su individualización terapéutica, ha permitido disminuir la morbilidad de tratamientos innecesarios.

Uno de los marcadores moleculares mejor estudiados en cáncer renal es la Anhidrasa Carbónica 9 (CAIX).

Es considerada un excelente marcador para el Carcinoma de células renales a células claras (CCRcc), dado que: permite hacer diagnóstico [5-7], tiene valor pronóstico [8-11], predice respuesta al tratamiento [12,13] y sirve como blanco para el tratamiento [14-16].

La CAIX es una proteína de transmembrana encargada de regular los niveles de pH intra y extracelular, en respuesta a la hipoxia tumoral y metabolismo anaerobio [17,18]. Es regulada por el factor inducido por hipoxia alfa 1 (HIF-1 α), el cual es sobreexpresado con la inactivación del gen de Von Hippel Lindau (VHL) en el CCRcc.

La CAIX está asociada al crecimiento tumoral, a un fenotipo tumoral agresivo y a pobre pronóstico en un gran espectro de tumores [19-23], así como a tejido normal de diferentes órganos [24].

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La CAIX ha sido detectada mediante inmunohistoquímica en tejido tumoral fijado en parafina, en >80% de CCR y en $\geq 94\%$ de CCRcc, no obstante en los tumores cromóforos, papilares y oncocitomas, la expresión es considerablemente más baja o negativa, siendo ausente en tejido renal benigno [9,25].

Bui y col. demostraron en un análisis multivariable (hazard ratio [HR]: 3.10; $p < 0.001$) que la alta expresión de CAIX (>85%) en el CCRcc metastásico (CCRM) es un predictor independiente de mayor supervivencia a cáncer específica [9].

No obstante bajos niveles de CAIX ($\leq 85\%$) se comportan como un indicador independiente de pobre supervivencia en pacientes con CCRM, así como en pacientes con tumores localizados de alto riesgo [9].

El porcentaje de tinción de CAIX está inversamente relacionado a la extensión metastásica ($p = 0.036$), y su alta expresión predice mayor supervivencia, aun después de corregido de acuerdo a el estadio T (TNM), grado de Fuhrman, status ganglionar, y performance status (todos $p < 0.005$). Estos resultados fueron convalidados por otros autores [8,26], que también demostraron que la alta expresión de CAIX en tumores localizados permiten predecir una mayor supervivencia libre de recurrencia [10,11].

En contrapartida dos trabajos fallaron en confirmar el rol de la CAIX como factor pronóstico independiente [11,24]. Leibovich y col. demostraron que la baja expresión de CAIX se asocia con muerte en el CCRcc, en el análisis univariable.

No obstante esta asociación no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariable, cuando se corrigió de acuerdo al grado nuclear ($p = 0.3$), necrosis tumoral ($p = 0.1$), y diferenciación sarcomatoide [24]. Las discrepancias en estos estudios pueden deberse a las diferentes poblaciones comparadas (11% de CCRM, Leibovich vs 46% de CCRM, Bui), a las diferencias interobservador, o tal vez a las distintas técnicas de inmunohistoquímica utilizadas.

Existen algunos trabajos que hacen referencia a la utilidad de la CAIX en predecir respuesta al tratamiento con Interleukina 2 (IL-2).

En 2005, Atkins y col. publicaron un trabajo que incluyó 66 pacientes que recibieron IL-2, 78% respondieron (21 de 27) cuando la expresión de CAIX fue elevada en el tumor primario, no obstante solo 51% (20 de 39) respondieron con baja expresión de CAIX ($p = 0.04$). Además, la media de supervivencia fue prolongada en el grupo con alta expresión de CAIX ($p = 0.03$), observándose supervivencias prolongadas (> 5 años) solo en este grupo de pacientes [13].

Hay evidencia creciente que apoya la relación entre la expresión de CAIX y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la angiogénesis.

Fue evaluada en 118 pacientes con CCRM, la utilidad pronóstica del subtipo de CCR y la expresión de CAIX en relación al tratamiento con Sunitinib o Sorafenib después de la nefrectomía.

Demostándose un rango de respuesta significativamente mayor al tratamiento, mayor reducción del tumor, y una más larga duración de respuesta asociado de forma independiente con la variedad

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

a células claras ($p = 0,02$). La expresión de CAIX no fue asociada a respuesta al tratamiento con sunitinib, pero la alta expresión de CAIX podría servir como un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento con sorafenib [27].

En un ensayo aleatorizado de fase 2 en el que los pacientes recibieron diferentes dosis de temsirolimus [28], no se demostró correlación entre la expresión de CAIX o HIF-1 α y respuesta al tratamiento con esta droga [29]. No obstante esta fue una población de pacientes altamente inhomogénea, con muchos casos de pobre pronóstico y CCR no a células claras.

Recientemente, de Martino y col. analizaron el polimorfismo de nucleótido simple en el gen de CAIX, demostrando ser un factor pronóstico independiente para sobrevida global, asociándose a una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con Interleukina-2 [30].

El incremento de incidentalomas renales en los últimos años ha hecho necesario nuevas técnicas de imagen molecular que ayuden a diferenciar entre lesiones renales benignas y malignas.

Basados en la alta expresión de CAIX tumor-específica en CCRcc, la utilización de anticuerpos monoclonales G250 (mAbG250) dirigidos a la detección de CAIX mostraron una alta sensibilidad y especificidad para identificar CCRcc primarios y metastásicos [31-33].

Con un fin terapéutico la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CAIX (cG250) solos o combinados (IL-2, IFN- α , células T, factor de necrosis tumoral, inhibidores de tirosina kinasa (ITK)) o mediante radioinmunoterapia (RIT, 131I-cG250) han mostrando resultados promisorios en ensayos clínicos no randomizados en CCRm. Estos resultados necesitan ser convalidados en futuros ensayos bien diseñados [34-36].

La determinación de CAIX no solo se realiza mediante inmunohistoquímica en bloques de parafina, también en suero, donde se encontró una correlación entre niveles elevados de CAIX con tamaño tumoral, estadio de la enfermedad ($p = 0,004$) [37,38], recurrencia ($p = 0,001$) [38] y mortalidad ($p = 0,048$) [39].

En este sentido, está en curso un ensayo clínico que intenta demostrar el valor pronóstico de la CAIX en suero, como marcador biológico válido de respuesta al tratamiento a inmunoterapia y/o terapia blanco en pacientes con CCRm (NCT00942058).

La presencia de alteraciones del gen de Von Hippel Lindau (VHL) predice mayor sobrevida libre de progresión y menor mortalidad para estadios I a III en CCRcc ($p = 0,024$ y $0,023$ respectivamente) [40]; sin embargo en otros estudios no se demostraron estos resultados [41].

Rini y col. encontraron un 60 % de mutación del gen de VHL en CCRm, de estos 48% de los pacientes presentaron una respuesta objetiva a las terapias blanco vs 35% en pacientes que no tuvieron mutación [42].

El efecto pronóstico independiente de la mutación del gen de VHL fue también reportado después de ajustado para el ECOG PS, hemoglobina, Calcio, LDH, radiaciones, terapia previa y número de metástasis. [43]

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

El Factor Hipoxia Inducible (HIF-1 α) sobreexpresado por la mutacion del gen de VHL, fue registrado en 75% de CCRcc y solo en 38% de CCR no a celulas claras. [44]

Ninguno de los CCRcc negativos para HIF-1 α mostro mutacion del gen de VHL. Lidgren y col. demostraron que la variante de CCRcc presento significativamente mayor expresion de HIF-1 α comparado con las variantes de CCR papilar o cromofobo.

La significancia pronostica de los niveles de expresion de HIF-1 α fue registrada solo en los CCRcc ($p = 0,02$) y no en CCR papilares ($p = 0,2$). [45]

Contrariamente, Klatte y col. mostraron una pobre sobrevida (13,5 vs 24,4 meses; $p = 0,005$) con niveles elevados de HIF-1 α en el tejido tumoral. Diferencias metodológicas y analíticas pueden justificar estas diferencias. [46]

En pacientes sometidos a tratamiento con Sunitinib, altos niveles de HIF-1 α ($P = 0,003$) o de HIF-2 α ($p = 0,001$) presentan una respuesta más favorable a la terapia (completa o parcial). [47]

El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) es otro biomarcador que ha sido asociado independientemente con sobrevida. [48, 49]

Induce la angiogenesis y la sobreexpresión es consecuencia de la disregulación del HIF-1 α en pacientes con inactivación del gen de VHL ($p < 0,001$), y de grado avanzado ($p < 0,001$). [50]

Niveles elevados de VEGF en suero se han asociado con menor sobrevida. [51, 52]

Un estudio demostró que la expresión de VEGF fue más baja en pacientes con CCR localizado que en aquellos con CCR localmente avanzados o metastásicos, el análisis univariado demostró que los pacientes con un nivel de VEGF en suero $> 343,5$ pg/ml tuvieron una supervivencia significativamente más corta que aquellos con niveles más bajos ($p = 0,0001$). [51]

La Proteína S6 ribosomal (pS6), es sobreexpresada en forma diferencial en CCRcc, y está asociada con la activación de la vía mTOR. [53] pS6 es un predictor de sobrevida tanto para tumores localizados (HR: 3.14, $p = 0,002$) como metastasicos (HR: 1.55, $p = 0,04$). [53] En efecto, alta expresión de S6 kinasa ($p = 0,02$) predijo respuesta a temsirolimus en 20 pacientes, [29] pudiendo ser de gran utilidad en predecir la dosis optima de inhibidores de mTOR (ej. everolimus). [54]

La proteína kinasa B (pAkt), regula el crecimiento y mecanismos de sobrevida por fosforilacion de un extenso espectro de sustratos. [55]

En un análisis univariable, la inmunotinción elevada de pAkt fue asociada con alto grado ($p = 0,04$), alto rango de enfermedad metastasica ($p = 0,004$), y pobre sobrevida cáncer especifica ($p = 0,01$). [56]

En un ensayo de fase 2 fueron estudiadas muestras de tumor de un subgrupo de pacientes con CCRm en tratamiento con temsirolimus [29], se evidencio que la alta expresión de pAkt puede predecir respuesta al tratamiento con temsirolimus en pacientes con CCR avanzado ($p = 0,07$), siendo observada respuesta objetiva solo en pacientes con alta expresión de pAkt. Si bien estos datos son

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

reveladores los autores concluyen que estos hallazgos deben confirmarse antes de hacer conclusiones definitivas.

El homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) es una proteína supresora tumoral que regula la vía mTOR. [57] La mutación de PTEN ocurre durante la carcinogénesis y está asociada con pronóstico adverso en cáncer renal. [57]

La expresión de PTEN es más alta en tumores con bajo estadio T, CCR no a células claras y estadio localizado. Alta expresión en CCRm mejora la sobrevida cáncer específica ($p = 0,041$). [53]

Inhibidores de mTOR pueden ser más efectivos en pacientes con baja expresión de PTEN, no obstante recientemente no se encontró correlación entre línea de base de PTEN y eficacia a temsirolimus en pacientes con CCRm de pobre pronóstico. [58]

Survivin es un miembro de la familia de genes inhibidores de la apoptosis, induce cambios en la expresión de genes asociados con invasividad de células tumorales. [59-62]

Survivin es expresada en todas las variantes de CCR, y su alta expresión está asociada a tumores indiferenciados, comportamiento más agresivo y menor sobrevida en CCRcc (independiente del ECOG PS, TNM y grado [HR: 2,4; $p < 0,001$]). [63]

La proteína p53 cumple un importante rol en la regulación del crecimiento celular y proliferación tumoral, induciendo su apoptosis. [64] La mutación del p53 produce una sobreexpresión en CCR papilares, cromóforos y a células claras, siendo registrado en 70%, 27% y 12% respectivamente. [65]

La sobreexpresión fue un predictor independiente de sobrevida libre de metástasis en pacientes con CCRcc localizados ($p = 0,01$). [65]

No obstante, el rol pronóstico del p53 en CCR permanece controversial, con estudios que han fallado en demostrar el valor pronóstico independiente para sobrevida (HR: 1.75; $p = 0,07$). [66]

En otros estudios, la significancia pronóstica fue limitada para pacientes solo con enfermedad localizada ($p = 0,002$). [67]

Metaloproteinasas de la Matriz (MMP), familia de enzimas compuestas por proteasas implicadas en procesos normales y patológicos. En CCR, MMP-2 y MMP-9 fueron encontradas sobreexpresadas en 67 a 76% y 43% respectivamente. [68-70]

En adición, la sobreexpresión de MMP-2 y MMP-9 fue más común en CCR no a células claras, estando asociado con comportamiento agresivo, grado tumoral y sobrevida. [68-70]

Inhibidores de MMP podrían ayudar a prevenir y/o tratar la sobreexpresión. [71]

El factor de crecimiento insulino similar, II mRNA-binding protein 3 (IMP3), es expresado en etapas precoces del desarrollo humano, no obstante es baja o indetectable en tejidos del adulto.

En CCR, IMP3 está asociado con alto estadio y grado, diferenciación sarcomatoide, y mortalidad

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

cáncer específica. Jiang y col. en un trabajo en el cual se incluyeron 371 pacientes con CCR localizados a células claras, papilar, cromóforo e inclasificable, reportó que la expresión de IMP3 en las células tumorales, fue asociado significativamente con progresión de metástasis a distancia y muerte, luego de ajustarse en el análisis multivariable de acuerdo a edad, sexo, tamaño, estadio, grado y variante histológica. [72]

El valor pronóstico del IMP3 fue validado externamente en 716 pacientes con CCRcc. [73]

En el análisis multivariable donde se incluye el score SSIGN, la expresión positiva de IMP3 fue independientemente asociado con un incremento del riesgo de muerte por cáncer.

Ki-67 es un marcador de proliferación celular [74] asociado con fenotipo agresivo en CCRcc. [75-77] Alta expresión de Ki-67 predice mayor índice de recurrencias (HR: 1.05; $p = 0,02$) y peor supervivencia (HR: 1,95; $p < 0,001$). [78-81]

La combinación de Ki-67 y CAIX (HR: 1.76; $<0,001$) supera la exactitud pronóstica de el grado nuclear en predecir la mortalidad Cáncer específica. [77]

B7-H1 es una glucoproteína que inhibe la inmunidad mediada por las células T tumor-específica. A través de la inducción de la apoptosis de células T, afecta la producción de citoquinas y disminuye la citotoxicidad de células T activadas. [82-85]

Alta expresión de B7-H1 se asocia con mayor mortalidad Cáncer específica (HR: 3.92; $p < 0.001$) y mortalidad global (HR: 2.37; $p < 0.001$) en 306 pacientes tratados con nefrectomía por CCRcc. [86-88]

En enfermedad localizada, tumores con alta expresión de B7-H1 tuvieron más probabilidad de hacer metástasis (HR: 4.13; $p < 0.001$), aún después de ajustado por el efecto del estadio T, el grado y el performance status (HR: 1.78; $p = 0.04$). [86]

En CCRcc localizados (HR: 3.32; $p = 0.002$), así como en todos los estadios de CCR (HR: 3.25; $p < 0.001$), alta expresión de B7-H1 en combinación con la expresión de Survivin predice una mayor mortalidad después de ajustarse al estadio TNM, grado tumoral, y ECOG-PS ($n = 298$). [89]

Caveolin-1 (Cav-1), es una proteína asociada a la regulación de la adhesión celular, crecimiento y supervivencia. [90]

Cav-1 es expresada en 86% de CCRcc y en $<5\%$ de CCR cromóforos o papilares. La co-expresión de Cav-1 con Akt/mTOR presagian una peor supervivencia (HR: 2.13; $p < 0,001$). [91], en otro estudio estos resultados no pudieron ser confirmados (HR: 1.35; $p = 0,9$). [92]

En un reciente trabajo se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de Cav-1 e invasión vascular ($P = 0.002$, $n = 165$) y una fuerte tendencia entre la expresión de Cav-1 e invasión capsular ($P = 0.06$, $n = 165$). En el mismo trabajo se demostró que en CCR clínicamente localizados cuando la expresión de Cav-1 esta combinada con la molécula pERK-1/2, proporciona un poderoso biomarcador pronóstico capaz de estratificar pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de recaída metastásica, un descubrimiento potencialmente útil para la prevención y el tratamiento

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

de las metástasis o incluso micrometástasis antes del desarrollo manifiesto de la enfermedad. [93]

Vimentin, es una proteína que compone el filamento intermedio del citoesqueleto intracelular. Su expresión es común en CCRcc (26-51%) y CCR papilar (61%). [94-98] La sobreexpresión de Vimentin predice pobre pronóstico ($p = 0,007$), independiente del efecto del estadio T y grado. [98]

Fascin, es una actina involucrada en la motilidad y adhesión celular. Alta expresión de fascin ($p < 0,001$) se correlaciona con transformación sarcomatoide, alto estadio tumoral ($p = 0,008$), alto grado tumoral ($p = 0,002$) y mayor tamaño tumoral ($p < 0,001$). [99],

La sobreexpresión de fascin también demostró predecir progresión metastásica (HR: 7.2; $p < 0,001$). Otros investigadores confirmaron estos hallazgos. [100]

Como podemos ver actualmente son muchos los biomarcadores estudiados, sin embargo pocos son los que realmente tienen una aplicación clínica aceptada y menos aún los integrados a nomogramas pronósticos.

En el caso de la Anhidrasa Carbonica IX, no se ha generalizado su uso debido a que el anticuerpo monoclonal específico (M75), aun no está disponible comercialmente. Otros Biomarcadores necesitan ser convalidados en estudios independientes y prospectivos.

A pesar de esto, el punto más controversial de los marcadores moleculares hasta ahora conocidos, es su eficacia en predecir respuesta al tratamiento. Tal vez en los próximos años podamos contar con un marcador que permita predecir respuesta al tratamiento y servir como blanco para drogas más efectivas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK-H, et al. Multi-institutional validation of a new renal Cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25:1316–22.
- 2- Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55:287–95
- 3- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173:1853–1862.
- 4- Galfano A, Novara G, Iafrate M, et al. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008; 80:113–23
- 5- Chen YT, Tu JJ, Kao J, et al. Messenger RNA expression ratios among four genes predict subtypes of renal cell carcinoma and distinguish oncocytoma from carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6558–6566.

- 6- Liao SY, Aurelio ON, Jan K, et al. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res* 1997; 57:2827–2831.

- 7- McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH, et al. The detection of renal carcinoma cells in the peripheral blood with an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for MN/CA9. *Cancer* 1999; 86:492–497.

- 8- Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173:1496–1501.

- 9- Bui MH, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:802–811.

- 10- Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. CA9 gene expression in conventional renal cell carcinoma: a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24:149–155.

- 11- Sandlund J, Oosterwijk E, Grankvist K, et al. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 100:556–560.

- 12- Bukowski RM. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27:204–212.

- 13- Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal Cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3714–3721.

- 14- Mukoyama H, Janzen NK, Hernandez JM, et al. Generation of kidney Cancerspecific anti-tumor immune responses using peripheral blood monocytes transduced with a recombinant adenovirus encoding carbonic anhydrase 9. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1421–1429.

- 15- Kim HL, Sun X, Subjeck JR, Wang XY. Evaluation of renal cell carcinoma vaccines targeting carbonic anhydrase IX using heat shock protein 110. *Cancer Immunol Immunother* 2007;

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

56:1097–1105.

16- Davis ID, Liu Z, Saunders W, et al. A pilot study of monoclonal antibody cG250 and low dose subcutaneous IL-2 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cáncer Immun* 2007; 7:14.

17- Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cáncer Res* 2000; 60:7075–83.

18- Beasley NJ, Wykoff CC, Watson PH, et al. Carbonic anhydrase IX, an endogenous hypoxia marker, expression in head and neck squamous cell carcinoma and its relationship to hypoxia, necrosis, and microvessel density. *Cáncer Res* 2001; 61:5262–5267.

19- Swinson D, Jones J, Richardson D, et al. Carbonic anhydrase IX expression, a novel surrogate marker for tumor hypoxia, is associated with a poor prognosis in non-small cell lung Cáncer. *J Clin Oncol* 2003; 21:473–82.

20- Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, et al. Expression of carbonic anhydrase IX (CA IX), a hypoxia-related protein, rather than vascular-endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, correlates with an extremely poor prognosis in esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg* 2006; 243: 334–40.

21- Maseide K, Kandel R, Bell R, et al. Carbonic anhydrase IX as a marker for poor prognosis in soft tissue sarcoma. *Clin Cáncer Res* 2004; 10:4464.

22- Dorai T, Sawczuk IS, Pastorek J, et al. Role of carbonic anhydrases in the progression of renal cell carcinoma subtypes: proposal of a unified hypothesis. *Cáncer Invest* 2006; 24:754–79.

23- Ivanov S, Liao SY, Ivanova A, et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human Cáncer. *Am J Pathol* 2001; 158:905–19.

24- Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4757–64.

25- Uemura H, Nakagawa Y, Yoshida K et al. MN/CA IX/G250 as a potential target for immunotherapy of renal cell carcinomas. *Br J Cáncer* 1999; 81:741–6.

26- Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:894–900.

27- Choueiri TK, Regan M, Oh W, et al. Prognostic and predictive values of carbonic anhydrase IX (CAIX) and pathologic features in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma receiving targeted therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):16067.

28- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:909–18.

29- Cho D, Signoretti S, Dabora S, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5:379–85.

30- de Martino M, Klatter T, Seligson DB et al. CA9 gene: single nucleotide polymorphism predicts metastatic renal cell carcinoma prognosis. *J. Urol.* 2009; 182: 728–34.

31- Oosterwijk E, Ruiters DJ, Hoedemaeker PJ, et al. Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. *Int J Cancer* 1986;38: 489–94.

32- Oosterwijk E, Bander NH, Divgi CR, et al. Antibody localization in human renal cell carcinoma: a phase I study of monoclonal antibody G250. *J Clin Oncol* 1993;11:738–750.

33- Mulders P, Bleumer I, Debruyne F, Oosterwijk E. Specific monoclonal antibody-based immunotherapy by targeting the RCC-associated antigen carbonic anhydrase-IX (G250/MN). *Urologe A* 2004; 43 (Suppl 3):146–147.

34- Steffens MG, Boerman OC, De Mulder PH, et al. Phase I radioimmunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with ¹³¹I-labeled chimeric monoclonal antibody G250. *Clin Cancer Res* 1999;5 (Suppl 10):3268s–74s.

35- Brouwers AH, Mulders PF, De Mulder PH, et al. Lack of efficacy of two consecutive treatments of radioimmunotherapy with ¹³¹I-cG250 in patients with metastasized clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6540–8.

36- Study of Lutetium-177 Labeled cG250 in Patients With Advanced Renal Cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00142415>. Accessed March 9, 2010.

37- Zhou GX, Ireland J, Rayman P, et al. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials. *Urology* 2010; 75:257–61.

38- Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008; 180:510–3, discussion 513–4.

39- Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M, et al. Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. *Urology* 2006; 67:942–5.

40- Yao M, Yoshida M, Kishida T, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1569–75.

41- Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J*

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Pathol 2002;196:186–93.

42- Rini BI, Jaeger E, Weinberg V, et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: impact of patient characteristics and Von-Hippel Lindau gene status. *BJU Int* 2006; 98:756–62.

43- Choueiri TK, Vaziri S, Rini B, et al. Use of Von-Hippel Lindau (VHL) mutation status to predict objective response to vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC) [abstract 5012]. *Proceedings from the the American Society of Clinical Oncology Conference*; 2007; Chicago, IL, USA

44- Wiesener MS, Muenchen PM, Berger I, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cáncer Res* 2001; 61:5215–22.

45- Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, et al. The expression of hypoxia inducible factor 1alpha is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Cáncer Res* 2005;11:1129–35.

46- Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cáncer Res* 2007; 13:7388–93.

47- Patel P, Chadalavada R, Ishill N, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1a and 2a levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC) [abstract 5008]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl)

48- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for antiCáncer therapy. *The Oncologist* 2004;9 (suppl 1):2–10.

49- Qiu Y, Hoareau-Aveilla C, Oltean S et al. The anti-angiogenic isoforms of VEGF in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1207–1213.

50- Na X, Wu G, Ryan CK, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003; 170:588–92.

51- Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K et al. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163:343–347.

52- Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T et al. Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2008; 20:525–530.

53- Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cáncer* 2007; 109:2257–67.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

54- Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik J, et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with Cáncer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008; 26:1596.

55- Toker A, Yoeli-Lerner M. Akt signaling and Cáncer: surviving but not moving on. *Cáncer Res* 2006; 66:3963–6.

56- Horiguchi A, OyaM, Uchida A, et al. Elevated Akt activation and its impact on clinicopathological features of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003;169:710–3.

57- Brenner W, Fa¨rber G, Herget T, et al. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int J Cáncer* 2002; 99:53–7.

58- Figlin RA, de Souza P, McDermott D, et al. Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon-alpha. *Cáncer* 2009; 115:3651–60.

59- Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in Cáncer. *Oncogene* 2003;22:8581–9.

60- Shariat SF, Karakiewicz PI, Godoy G, et al. Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study. *Clin Cáncer Res* 2009; 15:7012–9.

61- Shariat S, Karakiewicz P, Godoy G, et al. Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study. *Clin Cáncer Res* 2009; 15:7012–9.

62- Shariat S, Lotan Y, Saboorian H, et al. Survivin expression is associated with features of biologically aggressive prostate carcinoma. *Cáncer* 2004; 100:751–7.

63- Parker AS, Kosari F, Lohse CM, et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Cáncer* 2006; 107:37–45.

64- Lane DP, Beach M. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990;4:1–8.

65- Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology* 2004; 63:651–5.

66- Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cáncer Res* 2004; 10:5464–71.

67- Girgin C, Tarhan H, Hekimgil M, et al. P53 mutations and other prognostic factors of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001; 66:78–83.

68- Kallakury B, Karikehalli S, Haholu A, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7: 3113–9.

69- Kawata N, Nagane Y, Igarashi T, et al. Strong significant correlation between MMP-9 and systemic symptoms in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2006; 68:523–7.

70- Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P, et al. Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160:1914–8.

71- Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis. *Eur J Cancer* 2000; 36:1621–30.

72- Jiang Z, Chu P, Woda B, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006; 7:556–64.

73- Hoffman N, Sheinin Y, Lohse C, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112:1471–9.

74- Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P, et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:114–9.

75- Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2517–25.

76- Dudderidge TJ, Stoeber K, Loddo M, et al. Mcm2, Geminin, and KI67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11:2510–7.

77- Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2461–6.

78- Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115:2092–103.

79- Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007; 110:783–90.

80- Visapaa H, Bui M, Huang Y, et al. Correlation of Ki-67 and gelsolin expression to clinical outcome in renal clear cell carcinoma. *Urology* 2003; 61:845–50.

81- Hofmockel G, Tsatalpas P, Müller H, et al. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:296–306.

82- Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of anti-

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

tumor immunity. *Cáncer Res* 2001; 61:5132–6.

83- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793–800.

84- Wintterle S, Schreiner B, Mitsdoerffer M, et al. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. *Cáncer Res* 2003; 63:7462–7.

85- Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cáncer Res* 2004; 64:1140–5.

86- Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cáncer Res* 2006; 66:3381–5.

87- Thompson R, Gillett M, Cheville J, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:17174–9.

88- Thompson R, Gillett M, Cheville J, et al. Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cáncer* 2005;104:2084–91.

89- Krambeck AE, Dong H, Thompson RH, et al. Survivin and b7-h1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cáncer Res* 2007; 13:1749–56.

90- Anderson RG. The caveolae membrane system. *Annu Rev Biochem* 1998;67:199–225.

91- Campbell L, Jasani B, Edwards K, et al. Combined expression of caveolin-1 and an activated AKT/mTOR pathway predicts reduced disease-free survival in clinically confined renal cell carcinoma. *Br J Cáncer* 2008; 98:931–40.

92- Joo HJ, Oh DK, Kim YS, et al. Increased expression of caveolin-1 and microvessel density correlates with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004; 93:291–6.

93- Campbell L, Al-Jayyousi G, Gutteridge R, et al. Caveolin-1 in renal cell carcinoma promotes tumour cell invasion, and in co-operation with pERK predicts metastases in patients with clinically confined disease. *Journal of Translational Medicine* 2013,11:255

94- Liu L, Qian J, Singh H, et al. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1290–7.

95- Khoury JD, Abrahams NA, Levin HS, et al. The utility of epithelial membrane antigen and vimentin in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6:154–8.

96- Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, et al. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:203–10.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

97- Young AN, Amin MB, Moreno CS, et al. Expression profiling of renal epithelial neoplasms: a method for tumor classification and discovery of diagnostic molecular markers. *Am J Pathol* 2001; 158:1639–51.

98- Moch H, Schraml P, Bubendorf L, et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154:981–6.

99- Zigeuner R, Droschl N, Tauber V, et al. Biologic significance of fascin expression in clear cell renal cell carcinoma: systematic analysis of primary and metastatic tumor tissues using a tissue microarray technique. *Urology* 2006; 68:518–22.

100- Jin J, Yu C, Sun G, et al. Increasing expression of fascin in renal cell carcinoma associated with clinicopathological parameters of aggressiveness. *Histopathology* 2006; 21:1287–93.

ANEXO 2

MASAS RENALES PEQUEÑAS

Prof. Dr. José J. Rozanec

Introducción:

La forma de presentación de los tumores de riñón ha cambiado en las últimas décadas. Progresivamente, desde la década de los 80, con el uso más frecuente de métodos de diagnóstico tales como la ecografía y la tomografía axial computada, es creciente el diagnóstico incidental de tumores renales más pequeños.

Hollingsworth demuestra este aumento en la incidencia de tumores renales a expensas principalmente de aquellos que miden entre 2 y 4 cm de diámetro.

Si bien no existe una definición exacta de las "masas renales pequeñas", generalmente se entiende por tales a aquellas que captan la sustancia de contraste y son menores de 3 a 4 cm .

En la actualidad, en los países desarrollados, el 48 a 66% de las masas renales diagnosticadas son incidentales y menores a 4 cm y aproximadamente un 20 a 30 % de las mismas son benignas . Esta tendencia a la detección temprana de los carcinomas renales, ha contribuido a una disminución en las tasas de mortalidad, que en el año 1997 fue del 38% mientras que en el año 2012 fue del 25% .

Paralelamente a esta realidad, se han ido reconociendo la efectividad de la nefrectomía parcial como tratamiento oncológico de los tumores renales y las ventajas de la conservación del parénquima renal y de la preservación de la función renal, la cual a su vez implica una mejora cualitativa y cuantitativa de la supervivencia de los pacientes.

Si bien la nefrectomía parcial a cielo abierto es una técnica con indicaciones vigentes, la nefrectomía parcial por la vía laparoscópica es en manos entrenadas, la técnica de elección para la mayoría de los tumores donde se preserva el parénquima renal, con resultados que inclusive superan a los obtenidos con la técnica abierta, cuando la indicación es la correcta.

Existen varias investigaciones utilizando la crioterapia, la radiofrecuencia y otros métodos para disminuir la invasividad del tratamiento de estas masas tumorales pequeñas del riñón.

También se plantea de acuerdo con el crecimiento tumoral esperado y con la expectativa de vida y comorbilidades del paciente a tratar, si la observación controlada pudiera ser una conducta válida.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

La ecografía es el método de diagnóstico que más comúnmente diagnostica una masa renal y a su vez presenta la mejor relación costo-beneficio en su detección.

La sensibilidad del método para la detección y caracterización de masas pequeñas de hasta 3 cm es del 79% y la especificidad para diagnosticar quistes simples es del 98% .

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Una vez realizado el diagnóstico de masa renal pequeña con una ecografía, la tomografía axial computada (TAC) con contraste, mejor si esta última es con cortes finos y reconstrucción tridimensional, es suficiente para tener el diagnóstico de una masa renal sólida vascularizada y establecer su ubicación en relación con los vasos y la vía excretora, lo cual adquiere importancia para la toma de decisiones respecto de su tratamiento.

A veces la tomografía computada detecta una masa renal, pero no puede demostrar una hipervascularización o una captación temprana o intensa de la sustancia de contraste.

Richter ha dado en llamar a estos tumores "masas renales indeterminadas".

La masa renal pequeña que no toma francamente el contraste (aumento menor de 15 UH o Unidades Hounsfield) puede estudiarse con RMN sin y con contraste para definir su naturaleza.

Otros beneficios que nos ofrece la RMN es la posibilidad de ofrecer cortes coronales y sagitales que ofrecen una buena ubicación espacial de la lesión a tratar sin la utilización de radiación ionizante y la posibilidad de realizar estudios en pacientes alérgicos al yodo y con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Por la posibilidad de provocar fibrosis (Fibrosis Nefrogénica Sistémica por exposición a gadolinio) y empeoramiento de la función renal por contrastes paramagnéticos, ésta debe ser utilizada con cautela en pacientes con escasa reserva funcional renal.

Si en una masa renal existe la presencia de grasa en la ecografía (hiperecogénica), confirmada por TAC (-20 UH), podrá realizarse el diagnóstico de un angiomiolipoma (AML) o hamartoma renal, y si hubiera alguna duda diagnóstica, la RMN es un método adecuado para su confirmación o descarte, pudiendo utilizarse a tal fin, técnicas de supresión grasa.

Cabe destacar que existe un 5% de AML, llamados atípicos, que no presentan un componente graso detectable, por lo que son radiológicamente indistinguibles del carcinoma renal [4]. Si se detectara asociada alguna calcificación, podría ser indicativa de malignidad.

Un angiomiolipoma de hasta 4 cm, salvo que fuera sintomático, no necesita ser tratado activamente.

Las lesiones quísticas simples son diagnosticadas con la ecografía. Cuando estas lesiones son complejas, deben ser estudiadas complementariamente con TAC y/o RMN.

Pueden detectarse quistes con contenido hemático o hiperdenso, que podrán ser observados.

Determinar su forma y tamaño, contorno y paredes, septos y contenido y su comportamiento ante la inyección de la sustancia de contraste marca la diferencia en su clasificación y la posibilidad de ser observados o la necesidad de ser intervenidos.

Los quistes que toman la sustancia de contraste en sus paredes o tabiques y que son clasificados como Bosniak III o IV son en su mayoría malignos y deberán ser tratados como tumores.

NOMOGRAMAS

Con el uso de bases de datos de pacientes operados por nefrectomías parciales se ha logrado identificar factores clínicos que pueden predecir el comportamiento de una masa renal pequeña, principalmente en aquellos pacientes donde se estudie otra posibilidad de tratamiento que no sea una cirugía conservadora renal o simplemente para realizar una proyección clínica de posibilidades antes de encarar una cirugía por una masa renal pequeña.

Brian Lane publica un nomograma basado en las características clínicas y radiológicas de 862 pacientes tratados con cirugía conservadora renal, que predice cuándo esta masa renal sólida que toma la sustancia de contraste, tiene posibilidades de ser benigna, indolente o potencialmente agresiva.

El nomograma fue construido con el análisis multivariado de datos y basado en un modelo de regresión logística.

Los factores que mejor se asociaron a distinguir entre patología benigna y maligna fueron el tamaño tumoral, el tabaquismo y la interacción entre sexo y edad. Para poner un ejemplo del presente estudio, en pacientes menores de 40 años, los varones tienen una posibilidad de patología benigna de 6,9% y la mujer de 33%.

Otros estudios, como el de Eggener y cols. , reportan una información similar; en mujeres de 18 a 45 años el 36% de las masas renales pequeñas corresponden a patología benigna, mientras que en el varón es solamente el 9,5%. En el estudio de Snyder y cols. , el riesgo relativo de patología benigna en una mujer es 1,8 respecto del varón.

Podemos concluir que los nomogramas para predicción pronóstica sin histología del tumor, son en general considerados una herramienta más en la toma de decisiones ante una masa renal, pero su uso clínico es por el momento muy limitado.

BIOPSIA RENAL

Los tumores de riñón son de los pocos tumores del organismo, que en general se tratan sin un diagnóstico de certeza previo. Históricamente la bilateralidad del órgano y la magnitud de los tumores a tratar, hacían innecesaria cualquier investigación histopatológica previa.

En la actualidad, si bien el diagnóstico por imágenes deja una ventana de un 20% de tumores benignos indistinguibles del carcinoma renal cuando se evalúa una masa renal pequeña , con los falsos negativos de la biopsia renal y el tratamiento quirúrgico conservador utilizado como la opción de primera línea en un paciente con más de 10 años de expectativa de vida, hacen que una biopsia con aguja previa al tratamiento definitivo, no esté contemplada como una práctica rutinaria. Solamente ante determinadas situaciones clínicas puede estar justificada la biopsia de una masa renal.

Existen varias formas de realizar la biopsia renal. La obtención de tejido con agujas de Trucut ha demostrado ser superior a la punción aspiración con aguja fina (PAAF) tanto en la obtención de material suficiente como para definir tipo histológico y grado tumoral .

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Si bien es factible guiar la aguja por ecografía, la tomografía computada presenta como ventajas una mejor visualización del tumor, con buena diferenciación de los órganos vecinos y de las zonas necróticas intratumorales para evitar la toma de material de dicho sitio, optimizando la calidad de las muestras obtenidas .

Shannon refiere que sobre 235 biopsias realizadas, 51 (22%) fueron no diagnósticas, por contener tejido normal o inflamatorio, fibrótico o necrótico.

De los pacientes operados (n=108) hubo una correlación del 100% para diferenciar un tumor benigno de uno maligno y del 98% para determinar el subtipo histológico .

Las series contemporáneas de biopsias renales demuestran que los valores de sensibilidad y de valor predictivo negativo bajan a 84% y 60% para masas renales pequeñas de 3 cm o menores . Le-bret realizó 119 biopsias de las cuales el 21% fueron no diagnósticas; 64 pacientes fueron operados con una correlación del subtipo histológico del 86% y del grado nuclear del 46% .

Hecho el diagnóstico de carcinoma renal por biopsia en una masa renal pequeña, sería fundamental poder diferenciar el grado de la lesión, ya que un grado 1 tiene un riesgo metastásico de solamente 1,5% vs. 19,3% en un Fürman 4 ($p= 0.001$) .

La base de datos del SEER demuestra metástasis en el 5,2% de los pacientes al momento del diagnóstico de una masa renal Cáncerosa de menos de 4 cm de diámetro.

Cuando la biopsia demuestra la existencia de un angiomiolipoma, un adenoma metanéfrico o una pielonefritis, casi descarta la posibilidad de un tumor maligno. Pero de los tumores benignos, hasta un 60% son oncocitomas.

La diferenciación entre un oncocitoma y un carcinoma renal cromóforo puede ser dificultosa en la biopsia inclusive utilizando técnicas inmunohistoquímicas.

Aparte de compartir algunas anomalías genéticas (pérdida del cromosoma 1 e Y) el carcinoma renal cromóforo puede estar asociado con un oncocitoma hasta en un 10% de los casos. Hay reportes que indican hasta un 17% de tumores híbridos, es decir aquellos tumores en donde coexisten más de una variedad histopatológica .

Podemos entender que una biopsia aunque correcta desde el punto de vista técnico, podría arrojar un resultado falso en cuanto a la realidad del riñón en estudio.

La biopsia con aguja de las masas renales pequeñas no es un procedimiento rutinario de diagnóstico, ya que una masa renal vascularizada, que no sea un angiomiolipoma, tiene altas chances de ser un carcinoma renal, o en su defecto un oncocitoma, cuya diferenciación con el carcinoma cromóforo solamente por biopsia con aguja es compleja y a veces imposible para el patólogo, o inclusive la coexistencia de varios tumores es posible.

Cuanto menor es el tamaño que presenta la masa renal, menor es la posibilidad que sea maligna, pero también es más dificultosa la obtención de una biopsia confiable.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

En centros experimentados, la repetición de la biopsia disminuye el número de biopsias no diagnósticas. Si bien la combinación de los hallazgos histopatológicos con las técnicas moleculares y citogenéticas ha sido reportada como una mejora cercana al 100% en la sensibilidad y el valor predictivo negativo de las biopsias de tumores renales, esto no es aplicable en forma generalizada en la práctica clínica diaria.

Los trabajos de Shannon [16] y Leuret [18], con 20 y 21% de biopsias no diagnósticas respectivamente, indican que el método es poco seguro para solamente por el resultado de la biopsia no ofrecer al paciente un tratamiento curativo, máxime cuando el tratamiento de elección es una cirugía de extirpación tumoral con preservación del órgano, con la cual el diagnóstico patológico es 100% confiable y el tratamiento es efectivo tanto para una patología benigna como maligna.

La punción biopsia de una masa renal no se utiliza de rutina en pacientes con diagnóstico de masa renal pequeña que va ser sometido a cirugía, pero puede estar indicada ante determinadas situaciones clínicas, principalmente en aquellos casos en donde una biopsia puede cambiar la conducta a seguir.

Ejemplo de esto son aquellos pacientes que presentan otro tumor con probable localización o metástasis en el riñón (p.ej.: linfoma, carcinoma broncogénico, melanoma), para diferenciarlos de un tumor primitivo renal y poder planificar una estrategia de tratamiento más adecuada.

La biopsia renal sería de buena práctica en aquellos pacientes que sean sometidos a procedimientos ablativos como la crioterapia o la radiofrecuencia, dentro de un programa de investigación para poder conocer qué es lo que se está tratando y evaluar los resultados.

También podría estar indicada en algunos casos de masa renal pequeña indeterminada. Otra indicación de biopsia de un tumor renal es previo al uso de agentes antiangiogénicos, en pacientes metastásicos, en los que una nefrectomía no esté indicada.

También una biopsia podría tener su indicación en aquellos pacientes a los que por su edad o comorbilidades, se les indique una observación controlada.

HISTORIA NATURAL DE LA MASA RENAL PEQUEÑA

Kassouf en el año 2004 publica un estudio de seguimiento de masas renales en pacientes con tumor bilateral o en riñón único con significativas comorbilidades, elevado riesgo quirúrgico y con baja expectativa de vida.

Fueron seguidos 24 pacientes con una edad promedio de 68 años, con una masa renal de un diámetro promedio de 3,3 cm durante un período de 31 meses (8-86). Solamente 5 pacientes demostraron un crecimiento de la masa, que fue de 0,49 cm o un volumen de 7,3 ml al año.

Ningún paciente desarrolló metástasis durante el seguimiento. Una revisión de las series publicadas para establecer qué porcentaje de las masas renales pequeñas no demuestra crecimiento durante su seguimiento, señala que el 26 a 33% de las masas que toman la sustancia de contraste no crecen en un período promedio de observación de 29 meses. Pero además demostró que una

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

masa renal pequeña que no crece, tiene tantas posibilidades de ser maligna como aquella que sí crece (83% vs 89%).

Chawla publicó un meta-análisis, que incluye el seguimiento de 198 pacientes.

El promedio de crecimiento fue de 0,28 cm anuales, pero si se consideran de los pacientes operados solamente los carcinomas renales, el crecimiento fue de 0,40 cm anuales. Solamente el 1% de los pacientes desarrolló metástasis y los tres pacientes habían demostrado crecimiento durante el seguimiento.

Concluyen que si bien estas masas renales pequeñas conservan su potencial metastásico, el riesgo parece bajo en aquellas masas renales que no crecen.

Dentro de los 2 o 3 años del diagnóstico, el 75% de las masas renales pequeñas crecerán.

Cada cm de crecimiento implica un aumento en la posibilidad de malignidad del 17%, que sea un células claras de un 25%, que sea de alto grado un 32% y que de metástasis en un 22%.

La relación entre el volumen tumoral y el diámetro tumoral es exponencial. Una esfera de 1 cm de diámetro tiene un volumen de 0,5 ml, mientras que un tumor de 4 cm de diámetro presenta un volumen de 33,5 ml.

Esto implica que pequeños cambios en el diámetro representan un cambio grosero en el volumen tumoral, y este a su vez en el número de células que lo componen, con implicancias biológicas de importancia.

De hecho, cuanto menor es una masa renal, más chances tiene de ser benigna. En 2770 nefrectomías parciales, el 46% de las masas menores de 1 cm fueron benignas, pero solamente el 22% fueron benignas cuando el tamaño fue entre 1 y 2,9 cm, y el 20% en tumores entre 3 y 3,9 cm.

Entre los tumores malignos, tamaños mayores corresponden a grados histopatológicos mayores o más agresivos.

Remzi describe sobre 287 tumores examinados que aquellos menores de 2 cm, entre 2 y 3 cm y entre 3 y 4 cm presentaron un Führman alto (G3-4) el 4,2, 5 y 25,5% respectivamente; presentan además estadios más avanzados, pT3 en 4,2, 14,9 y 35,7% respectivamente ($p=0.0023$) y marca una diferencia importante entre las masas menores de 3 cm y aquellas entre 3 y 4 cm, las cuales se presentan en un estadio superior (pT3a 35,7% vs. 10,9 %) y son más agresivas (Führman elevado en 25,5% vs. 4,7%). Junto con otros dos estudios en que se resecaron cánceres entre 3 y 4 cm de diámetro, se pone en evidencia que 14 a 26% de estos tumores fueron de alto grado (Fürman 3 o 4) y 12 a 36% invadían localmente la grasa peri-renal (pT3a)[13].

No todos los cánceres de 2 a 3 cm son inocuos. De 3361 carcinomas renales de 2,1 a 3 cm la prevalencia de metástasis a los 5 años fue de 4,7% y la mortalidad específica por cáncer fue de 5,5%[19].

Los pacientes que presentaron una masa renal pequeña asociada a signos o síntomas (hematuria o dolor lumbar) presentaron un peor pronóstico.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Podríamos concluir que con la experiencia que hay en la actualidad no es posible determinar el comportamiento biológico de una masa renal pequeña por su aspecto radiológico o su crecimiento.

Existen tumores pequeños, que no demuestran crecimiento y que son localmente agresivos e inclusive pueden dar metástasis.

CARACTERIZACIÓN ANATÓMICA DE LA MASA RENAL

El significado de la presencia de una masa renal pequeña, es diferente de acuerdo a las características clínicas del paciente, pero también en relación a su localización relativa en el riñón, ya que la misma condiciona el grado de complejidad de su resolución quirúrgica. Su encuadramiento dentro del estadio T1a de la clasificación TNM, no describe la realidad de la misma.

Se han propuesto distintos sistemas para la caracterización de las masas renales que son de utilidad para la toma de decisiones respecto de su tratamiento y de las posibles complicaciones que se desprendan del mismo. Uno de los más utilizados es el R.E.N.A.L. nephrometry score, el cual permite estandarizar la descripción de una masa tumoral renal y su localización en el riñón.

Este score considera a R: radius, que en realidad toma en cuenta el máximo diámetro tumoral en la RMN o TAC, y se le asigna 1 punto al tumor menor de 4 cm, 2 puntos a los tumores entre 4 y 7 cm y 3 puntos a los tumores mayores de 7 cm. E: exophytic/ endophytic, considera si el tumor es exofítico o endofítico, y se le asigna 1 punto al tumor que se encuentra más de un 50% por fuera del riñón, 2 puntos para aquellos que se encuentran menos de un 50% por fuera del riñón y 3 puntos a aquellos tumores que son enteramente endofíticos y por lo tanto no son identificables desde el exterior del riñón. N: nearness o la proximidad tumoral al seno renal o al sistema excretor.

Se le asigna 1 punto a los tumores que distan más de 7 mm del seno renal, 2 puntos a aquellos que se encuentran a una distancia entre 4 y 7 mm y 3 puntos si se encuentran a menos de 7 mm. A: anterior/posterior, si bien se toma en cuenta su ubicación anterior o posterior, no se le asigna puntos. L: location, toma en cuenta su localización respecto de los polos renales y se le asigna 1 punto al tumor que es enteramente polar, 2 puntos si la lesión cruza la línea polar y 3 puntos si el mismo cruza más de un 50% la línea polar, si supera el eje medial del riñón o si se encuentra totalmente entre las líneas polares. El sufijo "h": hilum, queda reservado para aquellos tumores que toman contacto con la vena renal o la arteria renal, pero tampoco recibe puntos.

De estos 6 puntos críticos, 4 pueden recibir de 1 a 3 puntos, de tal manera que el score admite un mínimo de 4 puntos y un máximo de 12 puntos. Se consideran tres niveles de complejidad, a saber: baja (score 4-6), moderada (score 7-9) y alta (score 10-12).

Ellison demostró que los R.E.N.A.L. score elevados se correlacionan con una mayor estadía hospitalaria, mayor pérdida sanguínea, mayor tiempo de isquemia y mayor posibilidad de complicaciones mayores ($p < 0.001$). Stroup demuestra que el R.E.N.A.L. score elevado se asoció a mayor número de cirugías abiertas (NP: 8 NPL: 6,3 $p < .001$) y a mayores índices de filtrado de orina (OR: 1,56; $p = .002$). Altunrende demostró que el tiempo de isquemia caliente tuvo una correlación directa con el "grado de complejidad" dado por el R.E.N.A.L. score.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Okhunov observó en 210 pacientes tratados con Crio Ablación Laparoscópica (CAL), con un promedio del tamaño tumoral de 2,6 cm (1-4,5 cm), un 19,5% de complicaciones (9,5% mayores) y que el R.E.N.A.L. score correlaciona con la aparición de complicaciones.

Canter demuestra que el aumento de la complejidad del R.E.N.A.L. score evaluado en 615 pacientes, se asoció a un mayor número de nefrectomías radicales y a un mayor número de nefrectomías parciales a cielo abierto.

Podemos concluir que la caracterización objetiva de la masa renal tomando en cuenta su localización, profundidad y relación con los elementos nobles del riñón, nos permite estandarizar su descripción y evaluar en forma objetiva las indicaciones y posibles complicaciones que se desprendan del tratamiento indicado.

TRATAMIENTO:

El gran debate acerca de cómo encarar una masa renal pequeña, que no sea un AML y que toma la sustancia de contraste, gira en torno de dos posibilidades primarias que son: la observación controlada y la intervención quirúrgica, sea ésta una cirugía conservadora renal o algún método ablativo.

OBSERVACIÓN CONTROLADA O VIGILANCIA ACTIVA

La observación controlada consiste en monitorear el tamaño tumoral por ecografía, tomografía o resonancia magnética, con intervalos variables de 6 a 12 meses.

En un paciente con un tumor incidental es difícil detectar un crecimiento o metástasis al corto plazo, y no hay estudios de seguimiento a largo plazo.

La mayoría de las veces no se conoce qué es lo que se está controlando, ya que no existe una biopsia previa en el 60% de los pacientes incluidos en los protocolos de seguimiento .

En general, la observación controlada se utiliza en pacientes con una baja expectativa de vida. Otra de las posibles indicaciones podría ser en tumores menores de 1 cm, donde las posibilidades de ser una masa benigna aumenta y el tratamiento podría realizarse en el momento que la masa crezca, sin que esto modifique el tratamiento a realizar .

Pero habrá que considerar: 1) los costos del seguimiento, 2) la radiación recibida (30 a 90 mSv por cada tomografía computada) y 3) la incertidumbre de alguna progresión oncológica que no pueda ser previsible.

La observación controlada debería considerarse en aquellos pacientes añosos con baja expectativa de vida dada por la presencia de co-morbilidades, para los cuales una intervención quirúrgica signifique un riesgo demasiado elevado.

Es importante considerar la posibilidad de una biopsia tumoral percutánea ante una indicación limítrofe, ya que la presencia de un tumor de alto grado, debería forzar la posibilidad de algún tipo de tratamiento.

CONDUCTA ACTIVA

Existen varias razones por las cuales se indica una conducta activa ante la presencia de una masa renal pequeña, en un paciente que no tenga contraindicaciones para la cirugía. Entre ellas podríamos citar las siguientes:

- a) el cáncer renal puede ser curado cuando es órgano-confinado y la cirugía es el único tratamiento curativo. Una vez metastásico, la cura de la enfermedad es poco factible y también es dependiente de la cirugía.
- b) no todos los tumores de hasta 3-4 cm son inocuos. En un estudio con solamente 2 años de seguimiento 1,4% de los pacientes desarrollaron metástasis y hasta el 4,7% de los pacientes desarrollaron metástasis en 5 años [21].
- c) nadie puede predecir que un tumor crezca o no, y la falta de crecimiento no implica ausencia de malignidad o capacidad metastásica, según lo demostrado por Kunkle.
- d) tampoco las imágenes diferencian un tumor benigno de uno maligno .
- e) las biopsias del tumor, si bien cada vez más perfeccionadas para diferenciar un tumor benigno de uno maligno son inconcluyentes en el 20% de los casos y disminuye la sensibilidad de las mismas con la disminución del tamaño tumoral. Es problemático determinar solamente por la biopsia el tipo histológico y el grado tumoral, y complica aún más la situación la existencia de tumores híbridos.

En un paciente con una buena expectativa de vida, una masa renal pequeña que toma la sustancia de contraste debe ser considerada maligna hasta que se demuestre lo contrario y su extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección.

NEFRECTOMÍA PARCIAL

Históricamente la nefrectomía parcial comenzó a ganarle terreno a la nefrectomía radical, en aquellos casos en que la conservación del parénquima renal evitaba la diálisis.

Luego se demostró que aparte de conservar la función renal, los resultados oncológicos también eran comparables.

Paralelamente al diagnóstico cada vez más frecuente de masas tumorales renales más pequeñas, comenzaron a publicarse las series de nefrectomías parciales electivas (con el riñón contralateral sano) y fueron demostrando en el tiempo ser tan efectivas como la nefrectomía radical en el control oncológico.

Debemos sumar el hecho de que en masas menores de 4 cm las posibilidades de un tumor benigno pueden ser mayores al 20% y que 1 de cada 4 pacientes portadores de una masa renal pequeña presenta una insuficiencia renal , por lo que conservar el parénquima renal sano es de extrema importancia.

La posibilidad de desarrollar un tumor metacrónico contralateral es del 4 a 10% . La cirugía con-

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

servadora renal ha demostrado: ser oncológicamente comparable a la nefrectomía radical, preservar el órgano y la función renal a 10 años.

NEFRECTOMÍA PARCIAL LAPAROSCÓPICA

La nefrectomía parcial laparoscópica ha surgido como una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía a cielo abierto. Presenta como ventajas evitar la incisión de lumbotomía y sus complicaciones, lo cual implica una más rápida y confortable recuperación del paciente .

Si bien las experiencias iniciales marcaban un mayor tiempo de isquemia y de complicaciones, el perfeccionamiento técnico en cirujanos expertos en laparoscopia ha minimizado las diferencias con la cirugía a cielo abierto . Un estudio comparativo entre ambas técnicas demostró una mortalidad similar a 7 años (16,9% vs. 16,5%) y similar mortalidad específica por cáncer (3,1% vs 2,3) En centros con cirujanos expertos en cirugía laparoscópica la mayoría de las cirugías conservadoras renales pueden realizarse por laparoscopia otorgando un claro beneficio para el paciente. En casos complejos, si se dispone de tecnología robótica, ésta puede ser de utilidad para facilitar la reconstrucción renal y por lo tanto mantener tiempos de isquemia adecuados, generalmente en pacientes con tumores de localización desfavorable.

TÉCNICAS ABLATIVAS.

Desde hace años se están perfeccionando técnicas que intentan disminuir la morbilidad de la nefrectomía parcial utilizando temperaturas extremas que puedan destruir el tejido tumoral.

Las más experimentadas han sido la crioablación y la radiofrecuencia, las cuales pueden a su vez ser realizadas a cielo abierto, por laparoscopia o por vía percutánea. El HiFU (High intensity Focused Ultrasound) o ultrasonido focalizado de alta intensidad también se ha experimentado tanto por vía extracorpórea como laparoscópica.

Crioablación de tumores renales:

Se atribuye a Lutze y a Lymberopoulos haber realizado la primera criocirugía experimental de riñón en el año 1968. Uchida realiza la primera crioablación renal en perros en el año 1995 y al año siguiente se reportan los dos primeros pacientes tratados por este método.

El principio físico de la crioablación consiste en descender la temperatura hasta niveles letales para la célula. Para un enfriamiento rápido es suficiente llegar a $-19,4^{\circ}\text{C}$, mientras que para un enfriamiento lento se debe llegar a -40°C , creando una bola de hielo que sobrepase todos los límites del tumor.

Esta bola de hielo es fácilmente visualizada por ultrasonido.

Repetir dos ciclos aumenta el daño tisular. En los comienzos se ha utilizado el nitrógeno líquido para el enfriamiento y los transductores debían ser de al menos 6,8 mm de diámetro.

Con la utilización del Argón se logró la ventaja de poder cortar la formación de la bola de hielo al ceder el enfriamiento activo, utilizando agujas más finas, siendo el método mucho más controlado.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Se colocan termocuplas en la periferia del tumor a tratar y se trata de alcanzar en esta zona temperaturas de -40°C .

Al comienzo se realizaron tratamientos con cirugía a cielo abierto. Gill y cols. , presenta su experiencia de crioterapia laparoscópica en 32 pacientes en el año 2000, siendo ésta la forma más comúnmente utilizada en la actualidad.

En la medida en que se fueron creando transductores más finos, se fue dando la posibilidad técnica de usarlos en forma percutánea. La tercera generación de transductores son agujas 17 G. La forma de controlar la bola de hielo podrá ser por ecografía, tomografía o resonancia magnética nuclear. También el seguimiento se realiza por estos métodos, sospechando de las lesiones que toman la sustancia de contraste, para las cuales se recomienda una biopsia ulterior.

Davol y cols., presenta una revisión de series con más de 36 meses de seguimiento con un promedio de 5 años . De 48 pacientes tratados, solamente 38 tenían diagnóstico de cáncer y de éstos, 32 tenían un seguimiento adecuado; 24 pacientes fueron ablacionados con técnica abierta y 24 por laparoscopia.

Hubo 5 pacientes con sospechas de recidiva por imágenes que se confirmó por biopsia, lo que significa una recurrencia del 12,5%. Hegarty presenta datos de 60 pacientes que habían completado al menos 5 años de seguimiento; 44 de estos pacientes tenían el diagnóstico de carcinoma, de los cuales tres pacientes recurrieron localmente (6,7%). Klatte realiza una revisión contemporánea que incluye 6785 masas renales pequeñas en 6642 pacientes. 5379 fueron tratados por NP y 1406 por crioablación laparoscópica (CAL).

Los pacientes tratados por CAL fueron significativamente de mayor edad (66.2 vs 60.6 años) presentaban un tumor de menor tamaño (2,4 vs. 3 cm) y fueron seguidos por menos tiempo (29.3 vs. 57.3 meses) ($p < 0,001$) respecto a los pacientes tratados con nefrectomía parcial (NP).

La confirmación de la patología se presentó en todos los casos de NP pero en solamente el 80% en las CAL. En las NP el 87.6% fueron tumores malignos y solamente el 59.5% en las ablaciones.

Finalmente de todos los pacientes tratados hubo un 2.9% de recidivas locales que correspondieron a 1.9% de las NP y 8.5% de las CAL, estableciéndose un riesgo 4.82 veces mayor de recidiva para la CAL ($p < 0.001$) Laguna hizo una revisión de las complicaciones perioperatorias de la crioablación laparoscópica en 148 procedimientos.

Si bien la mayoría de las complicaciones (78,5%) fueron Clavien I-II, hubo también 2 conversiones a cielo abierto, 2 conversiones a nefrectomía parcial y a nefrectomía radical por sangrado y un 2% de transfusiones. Se ha observado un 15.5% de pacientes que presentaron "di novo" un filtrado glomerular menor a 60 ml/min.

De acuerdo a la revisión presentada por Novick y un panel de expertos , la presencia de tumor residual es más frecuente con la vía percutánea respecto de la laparoscópica (10,5 vs. 2,2).

Ablación de tumores renales por radiofrecuencia: La ablación por radiofrecuencia RF es otro tratamiento mínimamente invasivo que está aprobado por la FDA para el tratamiento de tumores de

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

tejidos blandos.

Zlotta y cols. reporta en el año 1997 los primeros casos de tratamiento de tumores renales por este método .

Existen distintos modelos de generadores de RF y de transductores que podrán utilizarse por vía laparoscópica o percutánea con localización por ecografía o tomografía computada o resonancia magnética nuclear.

La vía percutánea es la más utilizada y reportada. Está comprobado que con temperaturas de 45°C se produce la destrucción celular. Generalmente se generan temperaturas entre 80 y 105°C, medidos con termocuplas, en un volumen que debe superar el volumen del tumor.

Generalmente se tratan en dos o tres ciclos de 5 a 8 minutos cada uno, dependiendo del volumen tumoral.

Brausi en un estudio de fase II incluye a 8 pacientes con tumores de promedio 4,4 cm (2-7 cm) a los cuales aplica radiofrecuencia (100°C, 18 a 24 min) e inmediatamente les realiza una nefrectomía parcial o radical.

Observa una necrosis de coagulación en el 15 a 90% de los especímenes y concluye que la RF es inefectiva para lograr la destrucción total del tumor renal.

Rendon reporta 10 pacientes tratados con RF, a 4 pacientes les realiza una NR inmediata y a 6 pacientes a los 7 días del tratamiento . Sólo 3 pacientes fueron tratados efectivamente, los restantes 7 presentaban tumor viable.

Pavlovich trató por vía percutánea en el NCI (National Cáncer Institute) a 19 pacientes, con una tasa de recurrencia a los 24 meses del 40%. Nueve pacientes fueron nefrectomizados con tumor viable en el examen histopatológico. Klinger y cols. presenta una serie de 22 pacientes a los cuales trata con RF previo a la nefrectomía parcial laparoscópica. Encuentra tumor viable en 4 pacientes (18%).

Weight y cols. presentan una serie de pacientes tratados con radiofrecuencia a los cuales se les ha realizado una biopsia a los 6 meses del tratamiento, presentando una biopsia positiva el 25% de los pacientes (n=26).

El probable mecanismo de falla de la radiofrecuencia podría ser la disipación del calor por el sistema venoso ("skipping").

Hifu (high intensity focused ultrasound)

Es un tratamiento extracorpóreo que focaliza el ultra-sonido en un tejido, elevando puntualmente la temperatura a 70-80°C, lo cual provoca una destrucción tisular. Marberger presentó su experiencia ("experiencia de Viena") en el año 2005 con 16 pacientes a los cuales se trató con HiFU y luego se los operó en forma inmediata o a las 6 semanas del tratamiento.

Si bien se encontraron áreas de necrosis entre 4 y 8 cc que afectaban el 15 a 35% del tumor a tratar, todos los pacientes presentaban tumor viable. Klinger y cols. presenta una experiencia donde

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

la aplicación del HiFU se realiza por laparoscopia.

En total trataron 10 tumores, siete fueron removidos post-tratamiento por nefrectomía parcial o total, demostrándose en 3 de 7 tumores tejido tumoral viable, por lo cual se concluye que el método se encuentra todavía en fase experimental.

COMPARACIÓN ENTRE CRIOTERAPIA, RADIOFRECUENCIA Y NEFRECTOMÍA PARCIAL.

Weigh y cols.[59] analizan retrospectivamente 192 lesiones tratadas con crioablación laparoscópica y 109 lesiones tratadas con radiofrecuencia percutánea.

El tamaño tumoral tratado fue similar (2.9 vs. 3.0 cm), la edad promedio fue de 70 y 68 años, pero la recidiva local determinada por imágenes y biopsia fue del 7,4% (n=13) para la crioablación y del 25% (n=26) para la radiofrecuencia.

De los pacientes que presentaron biopsia positiva luego de la RF, 6 de 13 presentaban lesiones que no tomaban la sustancia de contraste.

Remzi y cols, refiere en una revisión retrospectiva, que se ha realizado una biopsia preoperatoria en el 80% de los pacientes sometidos a una criocirugía pero solamente al 50% de los tratados con una RF, presentando una falla primaria al tratamiento del 4,8% y del 13% para la crioablación y la radiofrecuencia respectivamente.

Corrobora además la existencia de biopsias positivas post-tratamiento con RF en lesiones que no toman la sustancia de contraste, lo cual implica que sin la biopsia, no puede solamente por estudios de imágenes, descartarse la presencia de tumor activo.

Kunkle y Uzzo realizaron un meta-análisis entre crioablación y radiofrecuencia. Incluyen a 600 pacientes tratados con crioablación (65% laparoscópica) vs. 775 pacientes tratados con radiofrecuencia (95% percutánea).

La progresión local fue más frecuente luego de la RF (12,9% vs. 5,2%) al igual que la detección de metástasis (2,5% vs. 1.0%).

Demuestran además que a pesar de un corto seguimiento, en relación a la nefrectomía parcial, las fallas locales al tratamiento son comparativamente mayores tanto para la crioterapia (x 7,45 veces) como para la radiofrecuencia (x 18,23 veces) y también son mayores los riesgos de progresión sistémica (1,24 y 3,21 veces) respectivamente [37].

Generalmente son pocos los pacientes incluidos por serie y no todas las series presentan una biopsia previa, por lo tanto muchas veces se conocen los resultados, pero no se conoce qué es lo que se trató. Los márgenes quirúrgicos negativos no son posibles de establecer.

Existe mayor tasa de recurrencia local inclusive a corto plazo, en relación al tratamiento convencional que es la nefrectomía parcial. La reacción fibrosa post ablativa hace que un rescate de una

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

recidiva local sea más complejo y pueda llevar frecuentemente a la nefrectomía total más que a una cirugía conservadora renal de rescate.

La crioterapia laparoscópica presenta por el momento resultados superiores a la técnica percutánea y la crioablación en general presenta resultados superiores a la radiofrecuencia en términos de control oncológico.

La técnica laparoscópica es más utilizada en la crioablación, y esto se debe a que la bola de hielo creada debe aislarse de los órganos vecinos o del uréter para evitar un daño colateral.

Al permanecer el tumor en el paciente, el seguimiento clínico es dificultoso, y no es fácil demostrar su completa erradicación luego del tratamiento.

La preservación de la función renal es la regla, pero existe la posibilidad de pérdida crítica de la misma en algunos pacientes.

Las complicaciones si bien se dan en una baja frecuencia, han incluido casos de fístulas, sangrados, conversiones a cirugía abierta, pérdida del órgano y lesiones de órganos vecinos. También se encuentra en continua evolución la tecnología utilizada en estos casos, por lo cual se hace más difícil su evaluación retrospectiva.

CONCLUSIONES

La masa renal pequeña es de diagnóstico cada vez más frecuente.

Pese al avance tecnológico de los estudios por imágenes, muchas veces los procesos benignos son indistinguibles del carcinoma renal.

La nefrectomía parcial es el tratamiento de elección y da el diagnóstico definitivo de estas masas renales pequeñas, con francas ventajas sobre la nefrectomía radical.

La nefrectomía parcial laparoscópica sin o con asistencia robótica, reproduce los resultados obtenidos en cirugía a cielo abierto, y hay series que inclusive han superado los resultados de la cirugía convencional.

Los procedimientos ablativos tienen como objetivo destruir el tumor in situ, pretendiendo ser técnicas menos invasivas que la nefrectomía parcial, es decir, con menor morbilidad.

Pero deberían mantener resultados oncológicamente comparables a la nefrectomía parcial (95-100% sobrevida específica a 10 años y menos de un 5% de recurrencia local a 10 años) preservando la función renal, hecho que aún no ha sido alcanzado.

Tanto la crioterapia como la radiofrecuencia o el HiFU deberán seguir perfeccionándose y ser utilizados en casos seleccionados dentro de protocolos de investigación o para casos muy puntuales, ya que las series presentadas hasta el presente tienen un escaso número de pacientes, y presentan fallas significativas en la erradicación del tumor.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Si un paciente no justifica ser operado por las comorbilidades o falta de expectativa de vida, habrá que tener en cuenta la historia natural de la masa renal y si justifica o no un tratamiento ablativo.

Si bien la literatura médica es aún muy limitada, en aquel paciente con una masa renal pequeña y significativas comorbilidades con una expectativa de vida acotada, habría que plantear la posibilidad de una observación controlada.

BIBLIOGRAFÍA

Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331-1334

Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cáncer* 2004;100:738-745

Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol* 2006;176:2397-2400

Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al: Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *BJU Int* 2008; 68: 737

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cáncer Statistics*, 2012.

Bosniak M. The small (<3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. *Radiology* 1991, 179: 307-317.

Richter F., Kasabian NG, Irwin RJ, y col.: "Accuracy of diagnosis by guided biopsy of renal mass lesions classified indeterminate by imaging studies". *Urology* 2000; 55:348-352

Bourlon Cuellar RA, Quiróz Castro O, Bourlon de los Ríos Ch, Vera Urquiza R, Contreras Zurita K. Fibrosis nefrogénica sistémica. *Med Int Mex* 2009;25(3):210

Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radio-logy* 2008;249:16-31

Lane BR, Babineau D, Kattan MW, et al. A Preoperative Prognostic Nomogram for Solid Enhancing Renal Tumors 7 cm or Less Amenable to Partial Nephrectomy, *J Urol* Vol. 178, 429-434, August 2007

Egger SE, Rubenstein JN, Smith ND, Nadler RB, Kontak J, Flanigan RC et al: Renal tumors in young adults. *J Urol* 2004; 171: 106.

Snyder ME, Bach A, Kattan MW, Raj GV, Reuter VE, Russo P: Incidence of benign lesions for clinically localized renal masses less than 7 cm in radiological diameter: influence of gender. *J Urol* 2006; 176: 2391.

Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896-9.

Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008;53:1003-12.

Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of renal tumors by fine needle aspiration

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

and core biopsy. J Urol 2007;178:379-86.

Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol. 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261.

Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES et al: Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 1281.

Lebret T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. J Urol 2007 Oct;178(4 Pt 1):1184-8; discussion 1188. Epub 2007 Aug 14.

Nguyen MM and Gill IS: Effect of renal Cancer tumor size on the prevalence of metastasis at diagnosis and mortality. J Urol 2009; 181:1020.

Matthias Waldert, Tobias Klatt, Andrea Haitel, y cols.: "Hybrid Renal Cell Carcinomas Containing Histopathologic Features of Chromophobe Renal Cell Carcinomas and Oncocytomas Have Excellent Oncologic Outcomes" European Urology 57 (2010) 661-66

Gill IS, Aron M, Gervais DA et al: Clinical practice. Small renal mass. N Engl J Med 2010; 362:624.

Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M.: "Natural history of renal masses followed expectantly". J Urol 2004; 171:11-13.

Kunkle DA, Crispen PL, Chen DYT et al: Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. J Urol 2007; 177: 849.

Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, y col.: "The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature". J Urol 2006;175:425.

Kunkle DA, Crispen PL, Li T et al: Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. J Urol 2007; 177: 1692.

Monish Aron and Inderbir S. Gill: Treatment of the 2 to 3 cm Renal Mass. J Urol Vol. 184, 419-422, August 2010

Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol 2003;170:2217-2220

Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thuroff JW. Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. J Urol 2007;178:414-417

Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. J Urol 2008;179:1719-1726

Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7:135-140

Kutikov A, Uzzo R. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. J Urol 182 (3) 844-853, 2009

Ellison JS, Montgomery JS, Hafez KS, Miller DC, He C, Wolf JS Jr, Weizer AZ. Association of

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

RENAL nephrometry score with outcomes of minimally invasive partial nephrectomy. *Int J Urol*. 2013 Jun; 20(6):564-70

Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, Patterson AL, L'Esperance JO, Derweesh IH. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology*. 2012 Jul; 80(1):151-6

Altunrende F, Laydner H, Hernandez AV, Autorino R, Khanna R, White MA, Isac W, Spana G, Hillyer S, Yang B, Yakoubi R, Haber GP, Kaouk JH, Stein RJ. Correlation of the RENAL nephrometry score with warm ischemia time after robotic partial nephrectomy. *World J Urol*. 2012 Apr 19.

Okhunov Z, Shapiro EY, Moreira DM, Lipsky MJ, Hillelsohn J, Badani K, Landman J, Kavoussi LR. R.E.N.A.L. nephrometry score accurately predicts complications following laparoscopic renal cryoablation. *J Urol*. 2012 Nov; 188(5):1796-800

Canter D, Kutikov A, Manley B, Egleston B, Simhan J, Smaldone M, Teper E, Viterbo R, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology*. 2011 Nov; 78(5):1089-94

Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG (2008) Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol* 179:1227–1233

Crispen PL, Viterbo R, Fox EB, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. *Cáncer* 2008;112:1051-1057

Crispen PL, Wong Y-N, Greenberg RE et al: Predicting growth of solid renal masses under active surveillance. *Urol Oncol Semin* 2008; 26: 555.

Jinzaki M, Kuribayashi S- Dynamic contrast-enhanced CT of renal cell carcinoma for evaluation of tumor vascularity: analysis of single-phase or multiphase scanning. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):W569

Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735-740

Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000;163:730-736

Turna B, Aron M, Gill IS. Expanding indications for laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2008;72:481-487

Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol* 2010;183:34-41

Lane BR, Gill IS. 7-Year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010;183:473-479

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Lutzeyer W, Lymberopoulos S, Breining H, y col.: Experimental cryosurgery of the kidney. *Langenbecks Arch chir* 1968; 322:843-7. Citado *Urology* 68 Suppl 1A, 2006:24

Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, y col.: "Percutaneous cryosurgery for renal tumors". *BJU* 1995;75:132-7

Gill IS, Novick A, Meraney Am, y col.: "Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients". *Urology* 2000; 56:748- 753. 45

Davol PE, Fulmer BR, Rukstalis DB.: "Long term results of cryoablation for renal Cáncer and complex renal masses". *Urology* 2006; 68 (Suppl 1A):2-6

Hegarty NJ, Gill IS, Kaouk JH, y cols.: "Renal cryoablation: 5 year outcomes". *J Urol* 2006; 175:351 (abstract no.1091)

Klatte T, Grubmüller M, Waldert M, y cols.: Laparoscopic Cryoablation Versus Partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Masses: Systematic Review and Cumulative Analysis of Observational Studie *Eur Urol.* 60 (2011)435-44

Laguna MP, Beemster P, Kumar V, y cols.: Perioperative morbidity of laparoscopic cryoablation of small renal masses with ultrathin probes: a European multicentre experience, *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):355-61.

Novick AC, Campbell SC, Beldegrun A et al. (2009) Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. American Urological Association Web site. <http://www.auanet.org/content/guidelinesand-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/renalmass09.pdf>

Zlotta AR, Wildschultz T, Raviv G, y col.: "Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality of treatment of renal Cáncer: ex vivo and in vivo experience". *J Endourol* 2001; 15:845-849

Brausi M, Castagnetti G, Gavioli M, y col.: "Radiofrequency (RF) ablation of renal tumors does not produce complete tumor destruction: results of a fase II study". *European Urology Supplements* 3 (2004) 14-1

Rendon RA, Kachura JR, sweet JM, y col.: "The uncertainty of radifrequency treatment of renal cell carcinoma: findings at inmediate and delayed nephrectomy". *J Urol* 2002; 167:1587-1590

Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PM y cols.: Percutaneous radiofrequency ablation of small renal tumors: initial results. *J Urol* 2002;167:10.

Klinger HC, Marberger M, Mauermann J, y cols.: Skipping is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumors. *BJU Int* 2007;99:998-1001

Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation of renal tumors. *J Urol* 2008;179:1277-83.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Remzi M, Javadli E, Ozsoy M. Management of small renal masses: a review. World J Urol. 2010 Jun;28(3):275

Marberger M, Schatzl G, Cranston D, y col.: "Extracorporeal ablation of renal tumors with high-intensity focused ultrasound. BJU Int 2005; 95 (Suppl 2):52–55.

H.Christoph Klinger, Martín Susani, Ralf Seip, y cols. A novel approach to energy ablative therapy of small renal tumors: laparoscopic High-Intensity Focused Ultrasound. Eur. Urol.53 (2008) 810-818

Nguyen CT, Lane BR, Kaouk JH, Hegarty M, Gill IS, Novick AC et al (2008) Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. J Urol 180:104–109

Surcel C, Mirvald C, Gingu C, Stoica R, Sinescu I: Management of small renal masses – update 2011. Journal of Medicine and Life Vol. 4, No.2, April-June 2011, pp.139-147

ANEXO 3

CIRUGIA PRESERVADORA DE NEFRONAS: PATRÓN ORO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL

Dr. Levin Martínez, Dr. Matias Mancebo

ANTECEDENTES:

La Nefrectomía parcial ha sido una técnica clásicamente utilizada en procesos infecciosos localizados, litiasis, malformaciones congénitas y carcinoma renal cuando este se presentaba en pacientes monorrenos o con afectación severa de la función renal.

La primera Nefrectomía Parcial como tratamiento del Cáncer renal fue descrita por Czerny en 1890 y Vermooten en 1950 describe la resección local en el Cáncer renal en pacientes monorrenos o con insuficiencia renal argumentando que " hay ciertas circunstancias en las cuales por el bien del paciente no es razonable realizar una Nefrectomía total, aún si el tumor es maligno (...) esto ocurre cuando una nefrectomía por Cáncer resulta en una uremia fatal".(Czerny HE: Klin.Chir 6, 485, 1890) (Vermooten V: J Urol 64, 200, 1950).

Kubba y cols en una revisión de 1470 Nefrectomías entre 1960 y 1990 encuentran un aumento de las Nefrectomías Parciales por Cáncer renal que representaban el 11% en 1960 y pasan al 20 % en 1980. (Kubba AK: Br. J Urol 74, 274, 1994).

Novick publica en 1977 su primer serie de 17 pacientes portadores de Cáncer renal tratados con Cirugía Preservadora de Nefronas, por ser pacientes monorrenos o con tumores bilaterales con un 65% de sobrevida y una recurrencia local del 17%. Esta CPN se conoce como "Imperativa". (Novick AC: J Urol 118, 932, 1997).

Posteriormente, al observarse un buen control oncológico con la CPN y una excelente calidad de vida en estos pacientes comparado con los pacientes que entraban en diálisis, comenzó a indicarse la CPN en pacientes con función renal levemente alterada o que presentasen patologías médicas (hta severa, diabetes, afecciones metabólicas, etc) o factores de riesgo local (estenosis de la arteria renal, uropatía obstructiva alta, litiasis) que pusieran en riesgo la función renal. A esta CPN se la llamó "Relativa". (Novick AC: J Urol 141, 835, 1989).

A finales de los 80 y comienzo de los 90, Novick desde la Cleveland Clinic, comienza a insistir en el concepto de " CPN Electiva en Cáncer renal", es decir en pacientes con riñón contralateral normal y ausencia de insuficiencia renal o patologías médicas severas que pongan en riesgo la función renal. En 1994 Herr confirma que el número de Nefrectomías Parciales se incrementó un 30% entre 1989 y 1991. (Herr HW: Br J Urol 74, 431, 1994).

Herr en 1999 y Novick en el 2000 demuestran con seguimiento a 10 años que los resultados oncológicos de la CPN son similares a la Nefrectomía Radical. (Herr HW: J Urol 161, 33, 1999) (Fergany AF: J Urol 163, 442, 2000).

En nuestro país, Lochart, Schenone y Durante presentan en 1970 las primeras enucleaciones por carcinoma renal y en 1977 Schenone presenta la experiencia nacional en nefrectomía parcial bajo

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

hipotermia. (Schenone H: 16to Congreso Argentino de Urología, 1977).

Pereira Bonasso en 1985 refiere la casuística nacional con 8 Nefrectomias Parciales por Cáncer renal en pacientes con tumores bilaterales o monorrenos. (Pereira Bonasso J: 34to. Congreso Argentino de Urología, 1985).

García Guido en 1995 realiza una revisión del tema planteando la validez de la CPN Electiva y en 1997 Levin Martínez presenta su Tesis de Doctorado " Nefrectomía Parcial por Cáncer Renal en pacientes con riñón contralateral normal " (García Guido L: Curso anual del Dpto de Urología de CASMU, 1995) (Martínez L: Tesis de Doctorado, resolución N° 30, 26 nov, 1997, Consejo Facultad de Medicina).

Los excelentes resultados oncológicos de la nefrectomía parcial, el advenimiento de las técnicas diagnósticas por imagen (Ecografía, TAC y RNM) que permitieron que actualmente el 60 a 80% de los tumores renales se diagnostiquen en forma incidental, la mejora de las técnicas quirúrgicas y el advenimiento de las técnicas mínimamente invasivas han hecho de la CPN el Patrón Oro para el tratamiento del Cáncer Renal.

ARGUMENTOS ACTUALES PARA INDICAR CPN ELECTIVA.

La preservación nefronal, aún en pacientes con riñón contralateral normal (CPN Electiva), se sostiene de múltiples trabajos publicados en los últimos 10 años que aportan argumentos que analizaremos a continuación.

1) Riesgo de Sobretratamiento:

El incremento de la incidencia de CR de 285% entre 1993 y 2002 reportado por Hollingsworth es a expensas de tumores entre 2 y 4 cm, como ya veremos, estos tumores tienen un porcentaje significativo de benignidad en la pieza de anatomía patológica, son de un excelente pronóstico oncológico y su tamaño permite en general una CPN.

Por lo tanto la exéresis total del riñón en estos pacientes parece un claro caso de sobretratamiento si indicamos la NR en todos ellos como se hacía clásicamente. (Hollingsworth JM: J Nat Cáncer Inst 98, 1331, 2006).

2) Riesgo de Benignidad:

Los elementos que permiten calcular el riesgo de benignidad de una masa renal incidental son el tamaño tumoral, el sexo y el antecedente de tabaquismo.

En pacientes menores de 40-45 años, la probabilidad de una tumoración renal diagnosticada por TAC de ser benigna es del orden del 30% para la mujer y 10% para el hombre (Egnner SE: J Urol 171, 106, 2004) (Snyder ME: J Urol 176, 2391, 2006).

Las probabilidades de un tumor renal (en una pieza de nefrectomía) de ser benigno, varía entre 3 y 30% según distintas series y si este tumor es menor de 2 cm la probabilidad de no ser Cáncer es cercana al 20%. (Rozanec JJ: Cáncer de Riñón, Cap.9,pp133,Content-Medicine, 2012)

3) Aumento de la Sobrevida y Disminución del Riesgo de Eventos CV:

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La CPN previene la IRC y esto tiene ventajas en la sobrevida, calidad de vida y riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

El clearance de creatinina en población de donantes renales es en promedio 99 ml/min en tanto en la población con Cáncer renal es de 69 ml/min (Norden G: Transplantation 70, 1360, 2000) (Russo H: Lancet Oncol 7, 735, 2006).

La sobrevida global es superior en los pacientes sometidos a CPN que en pacientes sometidos a NR, según datos del SEER la sobrevida a 5 años es de 68% para pacientes sometidos a NR y 80% para pacientes en quienes se realizó CPN y los eventos cardiovasculares según este mismo análisis fue de 22% en NR y 15% en CPN (Thompson RH: J Urol 179, 468, 2008).

En este sentido debemos analizar el estudio randomizado prospectivo de la EORTC publicado por Van Poppel, este estudio no encuentra diferencia significativa en la sobrevida global en pacientes con tumores renales en E1 sometidos a NR o CPN (Van Poppel: Eur Urol 59, 543, 2011).

Debe consignarse que en este estudio la función renal fue normal en el 92% de los pacientes, esta no es la condición de la población general portadora de tumores renales, lo que le puede conferir un sesgo de selección al estudio.

4) Riesgo de Insuficiencia Renal:

El riesgo de una creatininemia superior a 2 mg/dl en la evolución alejada es de 22% para los pacientes con NR y de 12% para la CPN (Lau W: Mayo Clin Proc 75, 1236, 2000), además la disminución del filtrado glomerular se correlaciona con riesgo de muerte y hospitalización (Go AS: New Engl J Med 351, 1298, 2004), el riesgo de muerte en pacientes con filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min es el doble que el de pacientes con filtrado glomerular normal.

El riesgo de una IR estadio 3 es de 20% luego de una CPN y 65% luego de una NR (Russo H: Lancet Oncol 7, 735, 2006). A diferencia de la IR de causa médica, la IR inducida por la CPN tiene bajo riesgo de progresión y mortalidad (Lane BR: J Urol 189, 1649, 2013).

5) Riesgo de Margen Positivo:

El temor a que la CPN se acompañe de un margen tumoral positivo es real, pero esto implica consideraciones técnicas que permitan que la resección del tumor pase por tejido sano.

No existe margen quirúrgico mínimo expresado en mm, es suficiente que la resección sea por tejido sano para evitar la recurrencia local por falla de la técnica (Sutherland S: J Urol 167, 61, 2002).

También se sabe que existe un riesgo aumentado de recurrencia local en pacientes con tumores mayores de 7 cm o cuando existe un margen tumoral positivo, esto obliga a un seguimiento más estricto de estos pacientes (EUA Guidelines 2011).

6) Resultados Oncológicos:

A partir de finales de los 90 e inicio del 2000 comienzan a publicarse las primeras series importantes de pacientes sometidos a CPN con seguimiento a 10 años en las cuales no existe diferencia en la sobrevida respecto a pacientes sometidos a NR. (Herr HW: J Urol 161, 33, 1999) (Fergany AF: J Urol 163, 442, 2000).

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Este argumento oncológico deja fuera de dudas que el Patròn Oro para el tratamiento de los tumores renales debe ser inicialmente la CPN si es tènicamente posible y esto se refleja en las Guías de la Asociación Europea de Urología 2011. (EUA Guidelines 2011).

A pesar de todas estas consideraciones, la CPN es la tècnica quirùrgica utilizada en EEUU en el 20% de los tumores menores de 4 cm por uròlogos generales, en contrapartida, en centros de referencia mas del 90% de los tumores menores de 4 cm son tratados mediante CPN (Miller DC: J Urol 175, 853, 2006).

Analizemos entonces cuales podrìan ser entonces las razones para no hacer CPN .

1) Riesgo de Multicentricidad:

El riesgo de multicentricidad en los tumores renales es alrededor del 3%, esto podrìa ser un elemento para no realizar CPN. Sin embargo el riesgo de desarrollar un tumor renal contralateral es alrededor del 4%, por lo tanto no hay razones para pensar que se expone a un riesgo mayor a los pacientes por realizar CPN (Nissenkorn I: J Urol 153, 620, 1995).

2) Riesgo de Margen Positivo:

Ya analizamos que si la tècnica es correcta, es decir si la resección del tumor pasa por tejido sano, esto no necesariamente condiciona el pronòstico del enfermo.

Entre 4 y 28% de los pacientes con margen positivo desarrollarán recidiva local, por lo tanto lo que si hay que considerar es un seguimiento mas estricto para detectar las posibles recidivas y actuar en consecuencia (Kwon E: Eur Urol Suppl 6, 539, 2007) (Piper N: Urology 58, 849, 2001).

3) Falta de experiencia en CPN o en Laparoscopia:

En estos casos creemos que lo correcto es derivar el paciente a un colega o a un centro con experiencia en la tècnica. La realizaciòn de la CPN por cualquiera de las tènicas (abierta, laparoscòpica o laparoscòpica asistida por robot) , si es tènicamente factible, debe considerarse mas beneficiosa para el paciente que cualquier NR.

Frente a la evidencia analizada creemos que la CPN es el tratamiento electivo para los tumores renales, siempre que esta sea tènicamente posible, independientemente del tamaño del tumor o la topografìa del mismo.

ANEXO 4

ESTRATEGIA OPERATORIA EN NEFRECTOMÍA LUMBOSCÓPICA.

Jorge Clavijo Eiselei y Peter D Rimingtonii.

(iCatedra de Urología, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay.)

(iSt Hugh's Hospital, Grimsby, Lincolnshire, UK.

iiThe Esperance Hospital, Eastbourne, East Sussex, UK.)

El aparato urinario es una estructura retroperitoneal. Los abordajes para nefrectomía y otras operaciones en el aparato urinario alto y en la glándula suprarrenal se hacen por vía retroperitoneal cuando se usa el abordaje abierto .

Esto es igualmente útil para patología benigna, como oncológica, así como para la obtención de riñón de donante vivo. Cuando se usa la vía endoscópica los mismos principios son válidos.

Las situaciones en que una nefrectomía lumboscópica no es ideal incluyen los raros casos en que sea necesario un abordaje de estructuras intraperitoneales, o cuando la extensión de un tumor o adherencias peri renales infecciosas hace necesario una gran espacio para disección y movilización.

En estas circunstancias, hay que evaluar si el uso de la laparoscopia es razonable, o un abordaje abierto es una mejor solución.

Las indicaciones de una nefrectomía total o parcial ya han sido discutidas en otros capítulos en forma clara.

La técnica que hemos desarrollado desde el año 2001 es una modificación de la descrita por Gill y Rassweiler . La nefrectomía retroperitoneal fue inicialmente descrita por Gaur y McDougall .

El primer y principal paso es una adecuada selección del paciente.

Los que han tenido abordajes quirúrgicos retroperitoneales abiertos, en especial por patologías infecciosas, no son buenos candidatos a crear un espacio retroperitoneal.

A diferencia de la laparoscopia, la lumboscopia es de elección en pacientes con múltiples operaciones trans peritoneales o con obesidad mórbida.

El resto de los criterios de selección son compartidos con la laparoscopia.

Al igual que para la nefrectomía por tumor renal hecha por otros métodos, un porcentaje de hasta el 20% puede ser finalmente reportada como histología benigna.

A pesar de esto la biopsia está reservada a casos presencia de otros tumores concomitantes o sospecha de etiología infecciosa o linfoide .

La vía lumboscópica es también usada en niños con mínimas modificaciones.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

La presencia de trombos en la vena renal y aun en la cava no es una contraindicación absoluta del uso de la lumboscopia, pero hace el procedimiento considerablemente más difícil y prolongado, además de ser necesario el uso de trocares accesorios para el control venoso.

Nuestro procedimiento se puede modificar para poder obtener una nefro-ureterectomía oncológica cumpliendo los requisitos de resección con hermeticidad del sistema urinario . Se mencionan grados de dificultad (del 1 al 5 –máxima) de cada etapa del procedimiento.

PREPARACIÓN:

La anestesia empleada es general, aunque hay descriptos algunos casos de uso de anestesia regional alta para nefrectomías no complicadas.

Inicialmente cateterizábamos a todos los pacientes, pero esto no es necesario si el procedimiento se estima que dure menos de 2 horas (que es lo habitual) o que sea necesario un control estricto de diuresis (como en falla renal).

Se colocan dispositivos de compresión neumática intermitente en las pantorrillas.

Esto es necesario para reducir la incidencia de trombosis venosa profunda y el riesgo de síndrome compartimental.

El paciente es colocado en decúbito lateral con el flanco a abordar hacia arriba, a 90 grados de la mesa .

La espalda se aproxima al borde de la mesa. Esta se flexiona lo máximo que permita la anatomía del paciente a nivel del ombligo.

Ambas rodillas deben ser flexionadas y los pies fijos a la mesa en esa posición mediante tela adhesiva fuerte. Habitualmente colocamos una almohada entre las rodillas.

La cadera se fija de igual manera a la altura del pubis. El antebrazo se coloca en una gotera a 90 grados del tronco facilitando el acceso del anestesista.

Se coloca un apoyo de espalda contra el omoplato en posición superior para evitar una rotación posterior (hacia el lado del cirujano).

Todos los puntos de apoyo son cuidadosamente acolchados para evitar lesiones de decúbito.

En estas condiciones el paciente está fijo a la mesa y ésta se puede maniobrar libremente para mejorar la exposición, si es necesario durante la operación.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN



ACCESO RETROPERITONEAL Y CREACIÓN DEL ESPACIO DE TRABAJO DIFICULTAD 2.

El acceso se hace habitualmente mediante una incisión de 1.5 a 2 cm a nivel de la punta de la 12^a costilla, suficiente para poder insinuar el dedo índice del cirujano.

Luego, con una pinza de Roberts o Kocher larga se perfora en forma totalmente vertical la musculatura del flanco. Se deben sentir claramente 2 zonas de resistencia al descenso de la pinza que corresponden a las aponeurosis de los músculos de la pared abdominal (oblicuos y transversos).

En ese momento la punta de la pinza se encuentra en el espacio retroperitoneal, normalmente en la grasa posterior a la fascia de Gerota.

La pinza se abre y se retira abierta para divulsión de los músculos y aponeurosis y permitir el acceso digital. Con un dedo lubricado, habitualmente el índice, se accede al pequeño espacio creado

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

y se procede a agrandarlo.

Esto se realiza mediante la separación de la grasa de los músculos. Se comienza por el psoas, que yace horizontal, con forma cilíndrica y se sigue mientras lo permita la longitud digital y el hábito del paciente.

Esta misma maniobra digital de barrido se emplea sobre el transverso (pared abdominal) y finalmente, la parte posterior de las últimas costillas y el diafragma.



Algunos autores comienzan la operación en este espacio.

Personalmente creo que es mejor aumentar el mismo mediante el uso de un balón inflable, lo cual permite una mejor visión, mayor espacio quirúrgico y mejores puntos de referencia al inicio. Hay múltiples balones disponibles a nivel comercial, que son descartables.

La descripción inicial de la creación de un espacio retroperitoneal de trabajo endoscópico fue hecha por Gaur, mediante la creación de un balón con un dedo de guante (de adecuada calidad) atado a una sonda Nelaton, el cual se puede inflar en la fosa lumbar hasta con más de 1 lt de solución salina .

Esta ingeniosa maniobra y sus múltiples variaciones siguen siendo tan útiles como cuando se las describió, e igual de económicas.

TROCARES DIFICULTAD 1

A continuación se coloca un trocar de 12 mm, de preferencia con balón para sellar el espacio de trabajo.

Alternativamente el trocar descrito por Hasson, o los puntos adyacentes al trocar también logran minimizar la pérdida de CO₂.

El espacio retroperitoneal se expande con este gas a una presión de 12 a 15 mm Hg.

La presión es otro parámetro que se debe variar según las necesidades durante las distintas etapas de la nefrectomía.

Los restantes trocaries se colocan en las siguientes posiciones, con mínimas variaciones según las características anatómicas del paciente y las demandas de la nefrectomía:

2. A 2 o 3 cm por encima de la espina iliaca antero-superior. Se coloca bajo visión, ya que se inserta el endoscopio por el trocar inicial.

La dirección de inserción es hacia el hombro inferior de paciente, lo cual facilitara el trabajo con los instrumentos (angulación).

Según las necesidades y los instrumentos disponibles, este puede ser de 5 o 12 mm. La incisión para colocar este trocar distal puede ser extendida al final de la operación para la extracción de la pieza.

3. En el ángulo costo muscular (o punto de Guyon).

Para lograr ver la inserción de este trocar se coloca el endoscopio por el trocar distal (recién colocado) y se lo enfoca hacia la punta del trocar inicial.

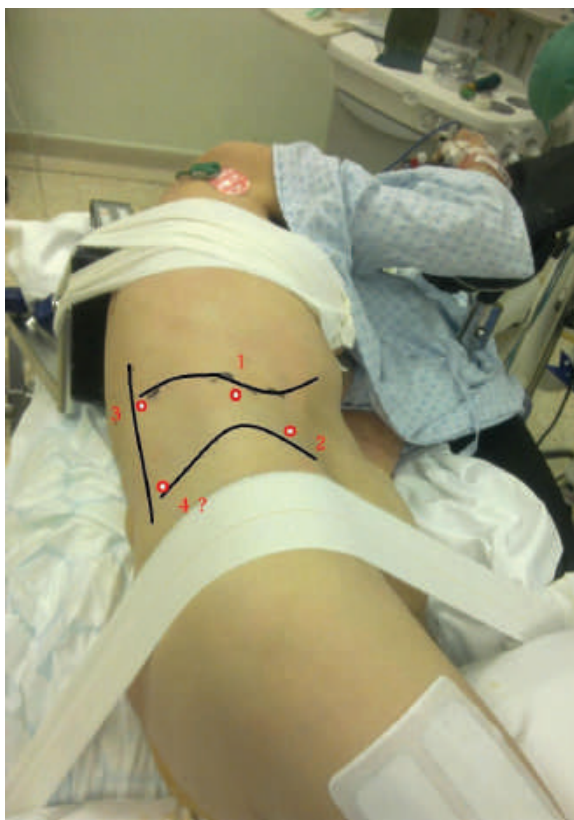
El trocar que se está colocando (posterior) se verá aparecer próximo y posterior al trocar inicial (y/o al balón del mismo). La dirección de inserción es hacia el pezón homolateral.

De ser posible este trocar no debe quedar demasiado cerca del musculo erector espinal ni de la última costilla para no limitar su movilidad (en especial hacia el diafragma). Al igual que con el anterior, según las necesidades y los instrumentos disponibles, este puede ser de 5 o 12 mm.

4. Raramente es necesario un 4º trocar. Si fuera así, se coloca a nivel del ángulo ilio-muscular.

El control visual de la inserción se hace desde el trocar inicial, enfocando hacia los pies del paciente. La dirección de inserción es también hacia el hombro inferior de paciente. En general es de 5 mm





DISECCIÓN VASCULAR DIFICULTAD: ARTERIA 3, VENA 4.

La referencia anatómica inicial es el musculo psoas, que se ve en forma horizontal.

Con un separador se moviliza el espécimen en dirección ventral y lateral (hacia atrás y arriba en el monitor).

Para esto es de utilidad un separador no traumático que ayuda durante casi toda la operación y se maneja con la mano no dominante (tanto los "fan", "Snake" o "SEER" son de utilidad).

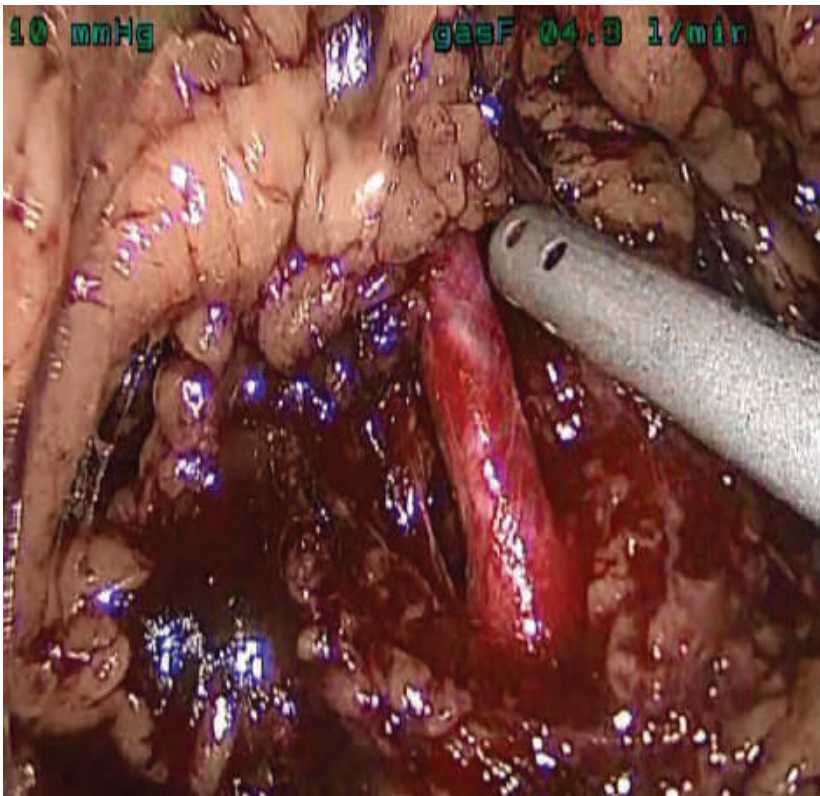
De esta manera se identifica la hoja posterior de la fascia de Gerota, la cual se abre paralela al psoas, a uno o dos centímetros por encima del mismo, y desde el diafragma a la cresta iliaca.

Una vez logrado esto, se disecciona la grasa posterior al pedículo renal, que habitualmente se halla a mitad del campo operatorio visible.

El latido de la arteria renal es muchas veces ostensible.

La disección se hace en forma ideal con tijeras ultrasónicas, pero también otros instrumentos de disección grasa hemostáticos son de utilidad (hook, diversos instrumentos bipolares de distintos fabricantes).

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN



Al disecar la grasa posterior al pedículo, muchas veces se encuentra la vena lumbar, que ocasionalmente cruza el trayecto de la arteria.

Esta vena se controla fácilmente con clips metálicos o simplemente con tijeras ultrasónicas.

Siempre próximos a la arteria renal principal se encuentran ganglios.

Si estos están aumentados de tamaño, la disección arterial puede ser compleja.

Mi recomendación es separarlos en forma hemostática hasta lograr llegar a la arteria, y una vez que esta tiene por lo menos un clip en forma segura, se puede continuar la separación o resección ganglionar según sea necesario para lograr buena visibilidad en el acceso al pedículo renal.

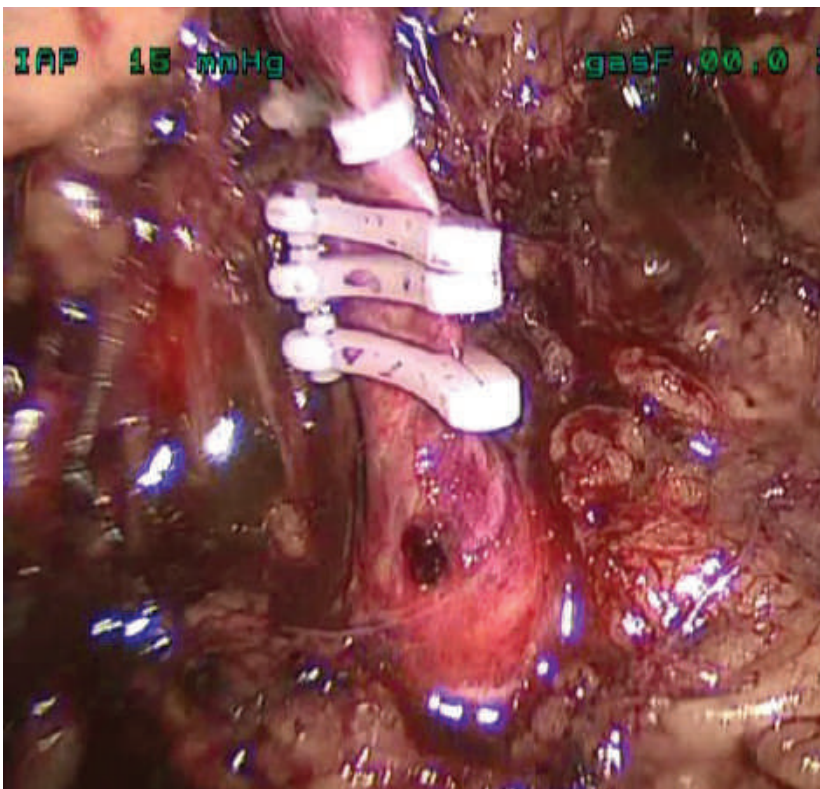
En este punto siempre remarco que es imprescindible no trabajar en un "pozo" o área quirúrgica restringida.

El retroperitoneo ya es suficientemente pequeño.

Siempre hay que asegurarse de abrir la grasa en forma horizontal, paralela al psoas.

Esto facilita la retracción renal con el separador y mejora la exposición del área de trabajo.

Es necesaria la frecuente recolocación del retractor para este fin.



La retracción debe ser roma y delicada, a fin de evitar dañar la pequeñas venas que están en la grasa peri renal cercana al hilio y son particularmente frecuentes y frágiles en los casos de cáncer renal.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Una vez que se identifica la arteria, se procede a disecarla de los tejidos que la rodean, lo cual se hace con disectores de ángulo recto de 5 y 10 mm.

A derecha, la arteria esta inmediatamente posterior (hacia el cirujano) a la vena cava. A izquierda la aorta se ve y frecuentemente también se diseca, yaciendo horizontal, paralela y anterior al psoas.

La arteria se controla, luego de estar bien disecada mediante clips. Los más eficaces son los de polímero plástico (como los Hem-o-lock ® de Weck).

Los metálicos tienen mayor chance de falla, mal posicionamiento y dislocación. Personalmente siempre coloco 3 hacia el sector aórtico y 1 hacia el renal.

Esto se logra con facilidad con una disección de la arteria de menos de 15 mm y no existen fallas descritas con este sistema de seguridad. Siempre que coloque clips, asegúrese que los mismos vayan más allá del vaso que intenta controlar.

La compresión arterial debe ser total en todo el ancho de la arteria (lo mismo se aplica para las venas).

Luego se secciona con tijera, asegurándose que los dos cabos se separen claramente. En este punto la entrada de sangre al espécimen se suspende, y así las posibilidades de sangrado están significativamente disminuidas.

El acceso y control vascular es siempre más precoz en la vía lumboscópica que por vía transperitoneal.

La irrigación del espécimen no depende solamente de la arteria renal. Si la glándula suprarrenal se va a incluir en el espécimen, lo cual es necesario ocasionalmente, hay que controlar las arterias suprarrenales.

Es prudente remover la suprarrenal en nefrectomías oncológicas por tumores voluminosos del polo superior, cuando hay sospechas Intraoperatorias de su compromiso oncológico o cuando hay imágenes radiológicas preoperatorias de sospecha.

Las arterias adrenales son muchas y pequeñas, y por lo general se pueden controlar con harmónico.

Las mismas provienen directamente de la aorta, de la arteria frénica inferior y ocasionalmente de la arteria renal o su rama superior.

Una vez que las arterias están controladas, se procede a la disección venosa.

A derecha, la vena renal es corta, en general ancha y desemboca directamente en la vena cava.

La vena cava se localiza luego de la sección de la arteria y se ubica (al igual que la aorta a izquierda), en forma longitudinal, paralela al psoas y anterior al mismo.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Debido a la desembocadura de la vena renal derecha, siempre recomiendo la disección de la vena cava, desde la desembocadura de la gonadal a la vena adrenal derecha en su aspecto lateral y posterior.

Esto permite por sobre todo, el verla claramente y así disminuir las chances de lesión de la misma. Se procede luego a la disección de la vena como se hizo con la arteria.

Una vez que se asegura una distancia de disección adecuada, se realiza la maniobra de pinzado de la vena para observar detenidamente, por lo menos por 3 minutos si hay ingurgitación distal.

Si se observa el sector proximal al riñón de la vena llenarse de sangre, es clara indicación que hay otra arteria alimentando al riñón. Nunca tenga dudas en este punto.

Hay pocas maniobras peores que ligar una vena de un riñón que está todavía perfundido arterialmente. Y muy pocas cuando la operación es por vía endoscópica.

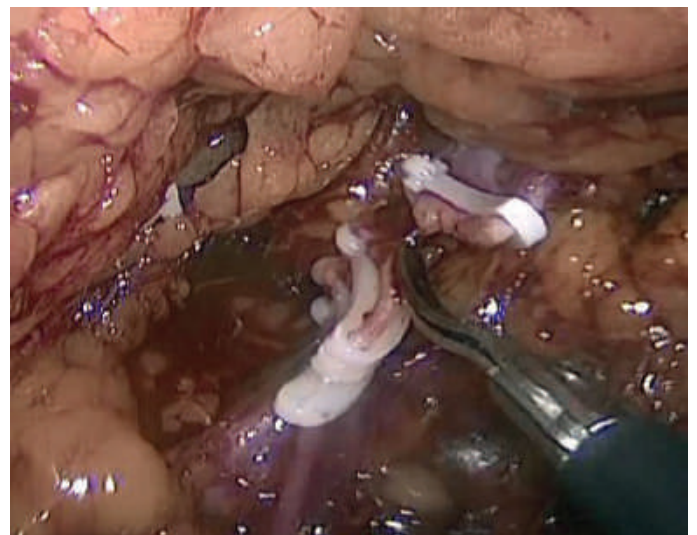
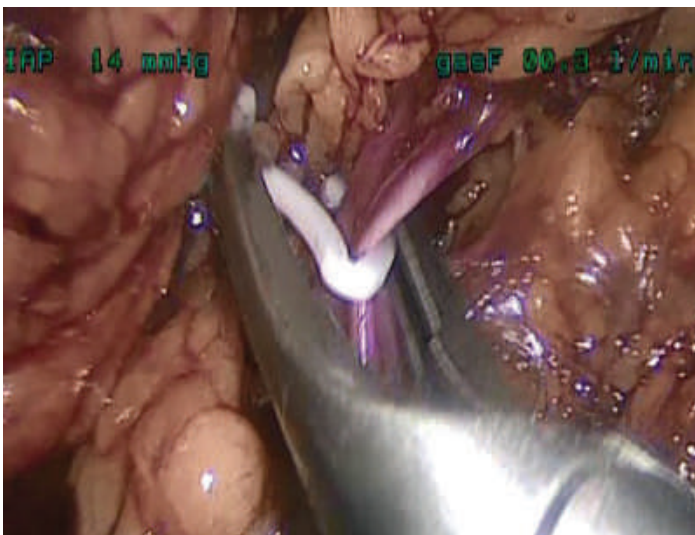
Esperar menos de 3 minutos es incorrecto, ya que las pequeñas arterias ignoradas no tienen el flujo de la arteria renal principal y su perfusión se advierte más tarde.

Cuando se tiene la seguridad de que la vena permanece vacía, se procede a clipar como se describió con las arterias.

El clipado venoso puede requerir, particularmente a derecha, clips más largos (XL) ya que la vena es de mayor diámetro. Alternativamente, se puede usar un engrapador-corte endoscópico (Endo Gia®).

La vena renal izquierda es de menor calibre, pero a diferencia de la derecha, recibe la vena gonadal en el sector inferior y la vena adrenal en el superior.

Durante la disección estas contribuyentes deben ser identificadas y respetadas, ya que muchas veces, puede no ser necesario cortarlas.



CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

GLÁNDULA SUPRARRENAL DIFICULTAD 3 A 4.

La glándula adrenal es del dominio del urólogo, y es este quien debe decidir juiciosamente si debe resecarla durante la nefrectomía o no.

Si se preserva, se debe separar del polo superior del riñón y de su cara interna.

Para esto se debe abrir la fascia de Gerota al nivel estimado del borde superior del riñón, y disecar hasta llegar a la capsula.

Ahí se debe "pelar" el borde superior e identificar la glándula, la cual se seguirá hacia el sector interno (inferior en el monitor) y hacia la arteria renal.

Así se separa del espécimen. Se debe recordar la anatomía elemental: la adrenal derecha es predominantemente superior al riñón, mientras que la izquierda es predominantemente interna, con lo cual se adecuan las disecciones.

MOVILIZACIÓN DEL ESPÉCIMEN DIFICULTAD 3.

El polo superior se moviliza elevando el retractor hasta el diafragma (si se incluye la adrenal) o hasta el sector inferior de la adrenal (si esta se preserva) y entonces se ejerce presión para movilizar el espécimen en dirección inferior y lateral.

Así se ven las áreas de grasa peri renal a separar.

El punto que requiere mayor cuidado es el sector anterior, para evitar abrir el peritoneo, pero si esto pasa, en general no produce problemas, excepto la molestia de que el CO2 no lo empuja, aumentando el espacio de la cavidad lumbar de trabajo creada.

Antes de movilizar el polo inferior, se secciona el uréter.

El mismo, a esta altura de la operación es fácilmente identificable en el sector distal del campo operatorio, aproximándose al psoas. La sección se hace entre clips.

La vena gonadal puede preservarse si se secciona la vena renal izquierda lateral a su desembocadura. Del lado derecho la desembocadura es en general a buena distancia de la vena renal.

La parte inferior de la vena se puede liberar del espécimen. Si esto no es posible o es dificultoso, se clipa y corta la vena, tanto en el sector inferior como superior.

LINFADENECTOMIA DIFICULTAD 4 A 5.

Es muy claro el beneficio de una linfadenectomía cuando hay ganglios visibles durante la operación, o cuando se sospechan en la imagenología pre-operatoria.

No hay evidencia que una linfadenectomía extendida (diafragma a bifurcación aortica) sea mejor que la regional.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

El procedimiento lo hago (JCE) luego de haber movilizado el espécimen hacia el sector inferior del campo operatorio.

Esto deja claramente visible el sector seccionado de la arteria renal y la aorta a izquierda y vena cava a derecha.

Muchos ganglios hiliares ya han quedado en la pieza operatoria.

La resección del tejido linfático se hace a nivel peri vascular y se extiende por detrás de la vena cava a derecha.

Para realizarla, uso el harmónico, que evita el sangrado de los pequeños vasos que acompañan a los ganglios y sella los linfáticos.

Una buena aspiración usada con juicio es muy útil en este momento.

El nivel de dificultad de la linfadenectomía es intermedio, pero a pesar de esto el riesgo de lesión de un gran vaso es considerable, por lo cual no debe ser hecha hasta obtener un nivel de competencia adecuado.

Los ganglios resecaados se colocan en una pequeña bolsa.

La hemostasis se puede asegurar, si es necesario con materiales hemostáticos (celulosa oxidada o productos de fibrina de varias marcas comerciales).

EMBOLSADO Y EXTRACCIÓN DIFICULTAD 3.

Esta etapa de la operación es tan crítica como otras y no se debe dejar en manos de un asistente con poca experiencia. Se deben usar bolsas resistentes, para poder extraer el espécimen por una incisión mínima.

El uso de bolsa es absolutamente imprescindible para nefrectomía tumoral, para evitar el riesgo de siembra tumoral en la incisión de extracción.

Las bolsas más adecuadas son las que tienen un marco que abre la boca de la bolsa, y que se puede mover y angular para facilitar las maniobras de colocación de espécimen dentro de la misma en el reducido espacio retroperitoneal.

Una vez que el espécimen está dentro de la bolsa, al igual que otros tejidos que se deseen enviar para estudio, se cierra la misma con el sistema de ese modelo.

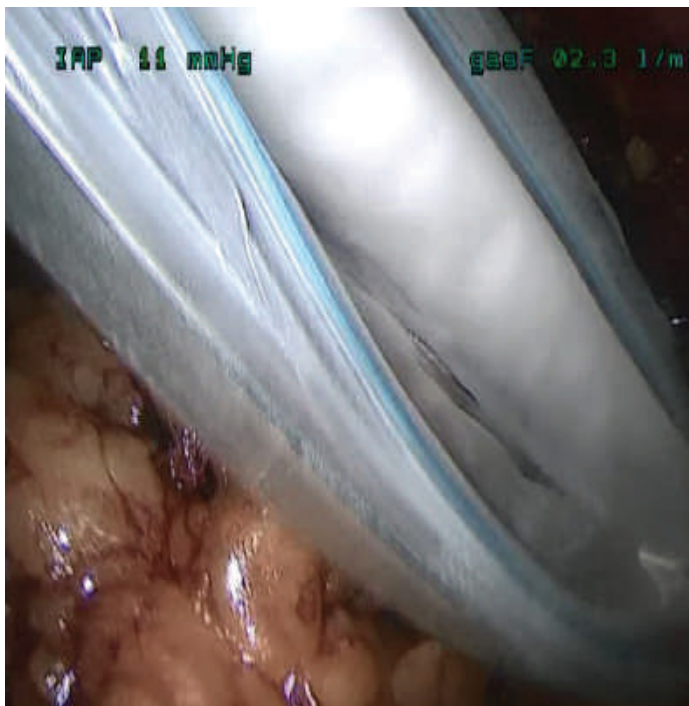
Para extraerla hay distintas opciones, que van de la sencilla extensión distal de la incisión del trocar inferior, siguiendo las líneas de Langhans de la piel, y disociando los músculos de la pared lateral del abdomen.

También es muy conveniente un mini Pfannenstiel modificado, que brinda una recuperación igual de rápida y un excelente resultado cosmético.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Lo mismo se aplica para la extracción trans-vaginal .

Cuando el espécimen es voluminoso es de utilidad maniobrar la bolsa que lo contiene mediante el uso de fórceps obstétricos de Simms, lo cual facilita la extracción .



DRENAJE Y CIERRE DIFICULTAD 2.

La decisión de dejar un drenaje depende de varios factores, incluyendo el sangrado durante y al final del procedimiento y la extensión de la disección. El mismo se coloca por una de las incisiones de los trocares.

El cierre debe ser meticuloso, ya que su falla con evisceración, eventración o cicatriz notoria es considerada por los pacientes como una falla mayor de una operación que por otro lado puede haber sido muy exitosa.

Para esto hay que aproximar los músculos y cerrar las aponeurosis en forma meticulosa, en todas las incisiones, usando puntos reabsorbibles, en general de ácido poliglicólico.

Los puntos de piel son mejor hechos con hilo reabsorbible monofilamento de absorción rápida tamaño 4-0.

Para reducir el uso de analgesia postoperatoria uso (JCE) un bloqueo con Bupivacaína del musculo transverso abdominal bajo control endoscópico.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

VARIACIONES DEL ABORDAJE RETROPERITONEAL.

Las variaciones del procedimiento incluyen el abordaje por incisión única, con y sin insuflación, el uso de asistencia manual y el uso del equipo DaVinci.

El abordaje por incisión única, tipo LESS o SILS lo hemos encontrado de utilidad en escasos pacientes muy seleccionados de espécimen pequeños o que puedan ser morcelados para su extracción (benignos).

Los instrumentos angulados ayudan en la disección y el control pedicular se hace con engrapadora.

El problema es que el paciente termina con una incisión significativa en un lugar quizás no ideal. Además el cirujano pierde la capacidad de triangulación que facilita la disección.

Finalmente, con el uso de trocares de 5 mm, los resultados cosméticos no varían.

La asistencia manual es de utilidad durante la etapa de movilización del espécimen y hace uso de la incisión que se usa para la extracción.

Esto es un buen mérito, la desventaja es que es una molestia en el campo operatorio, que de por sí es ya reducido, durante la disección vascular.

Personalmente (JCE) no la objeto luego de este paso, pero reconozco que tiene un costo importante de dispositivos desechables, y sus modificaciones "ad hoc" siempre pierden presión de CO₂.

La experiencia con el equipo DaVinci (PDR) es que la nefrectomía retroperitoneal laparoscópica asistida por tele-manipulador ("robot") es similar al abordaje lumboscópico estándar y sus resultados han sido similares a la nefrectomía abierta y a la laparoscópica, cuando es hecha por Urólogos expertos en el procedimiento.

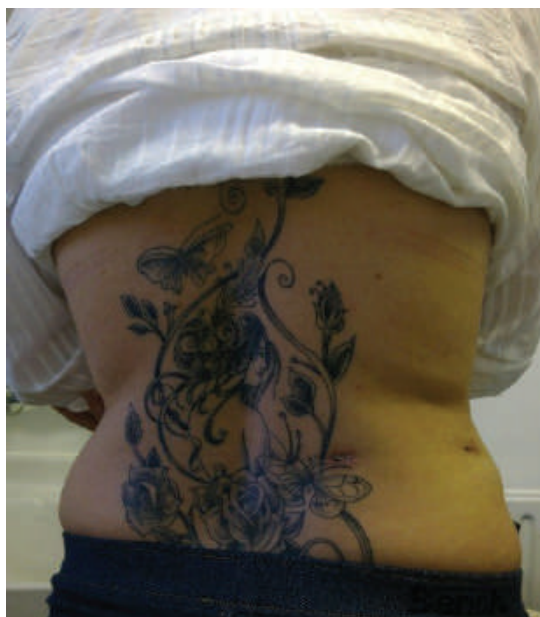
Una ventaja del equipo es la comodidad para el cirujano y la visión tridimensional. Sus grandes desventajas continúan siendo su costo y la falta de información sobre la presión que ejercen los instrumentos sobre los tejidos (haptic feedback). Al igual que el uso de asistencia manual, es agregar objetos en el campo de trabajo, y aumentar el tamaño de los trocares.

DIFICULTADES.

Apertura peritoneal.

Como se mencionó, no da mayores problemas, pero el peritoneo no se expande alejándose del cirujano, ya que las presiones trans y retroperitoneales se igualan. Si sucede, asegúrese de que no hayan lesiones de órganos intraperitoneales.

Múltiples arterias o venas. Esto no debería ser un problema.



CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Hoy en día, los pacientes se evalúan con tomografía computada o resonancia magnética, y aun los equipos más primitivos permiten identificar múltiples vasos renales.

Es imprescindible contar con un equipo radiológico responsable, que informe con exactitud estos casos. De esta manera se planea la estrategia operatoria necesaria.

Es importante recordar la anatomía y que la presencia de arterias accesorias, en especial polares inferiores, es de hasta un 20%.

Uso de clips. Los clips son una solución, son buenos instrumentos, pero como todos los instrumentos pueden dar problemas si no se los usa bien.

Si no se los usa bien es porque el Urólogo no se preocupó de aprender a usarlos (lo que también pasa con cualquier otro instrumento).

Los clips se deslizan al igual que los nudos, y su falla es del 1 % para los de polímero plástico y de hasta 8% para los metálicos.

Nunca dependa de uno solo, aplique varios en forma correcta. Al final de la operación y antes de cerrar, raspe los cabos cortados sobre los clips con un instrumento para confirmar su seguridad ("torear" el pedículo, como lo llama el Prof. García Guido). Siempre es más placentero controlar una hemorragia de la arteria o vena renales antes de que se despierte al paciente.

COMPLICACIONES Y RESULTADOS.

Las complicaciones posibles son similares a la vía transperitoneal, pero el riesgo de algunas, en particular la lesión digestiva, adhesiones peritoneales, peritonitis, hernia incisional (eventración) y el íleo postoperatorio son considerablemente menores .

El grupo de Abbou describió complicaciones Clavien 3 a 5 en el 5% de los pacientes, en una serie que incluye más de 200 nefrectomías lumboscópicas (sangrado, abscesos, evisceración, fistula pancreática y muerte) .

Las complicaciones Clavien 1 y 2 fueron 5.9% incluyendo hipertensión, atelectasia, fiebre, infección de la herida y trombosis venosa. El 5,1% de los pacientes requirieron transfusión sanguínea.

La experiencia combinada de los autores de este capítulo incluye más de 640 nefrectomías retroperitoneales, al momento de impresión. Las complicaciones (JCE) Clavien 1 y 2 son 4,1 % incluyendo: íleo, retención aguda de orina, neumonía, atelectasia, vómitos e infección de las heridas operatorias. Las Clavien 3 y 4 son 1,04 % incluyendo: sangrado que requirió re-operación y paro respiratorio en el postoperatorio inmediato (extubacion precoz).

Una paciente falleció al sexto día postoperatorio (Clavien 5). La autopsia confirmó colitis pseudomembranosa y sepsis a Clostridium Difficile.

La tasa de transfusión sanguínea es de 3.1 %.

La conversión es de 6.8 %.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Debo aclarar que nuestra serie en particular puede estar sesgada, favoreciendo menores complicaciones, ya que los casos complejos eran abordados en forma combinada (retro y trans-peritoneal) u operados por vía abierta.

La tasa de conversión es elevada, ya que con la participación de urólogos en formación, uno de los criterios del protocolo de manejo estándar es la conversión luego de los 150-180 minutos de tiempo quirúrgico.

Realizamos una encuesta anónima a través de una empresa independiente a nuestros Hospitales, sobre los resultados de la nefrectomía lumboscópica, desde el punto de vista de los pacientes. La tasa de respuestas recibidas fue del 62%.

La encuesta mostro que el reintegro a la actividad habitual (y laboral) se hizo en las primeras 2-4 semanas en el 20%, entre 4-6 en 25% entre 6-8 en 22% y en más de 8 semanas en 33%.

La impresión global de la operación fue definida como excelente en 60%, muy buena en 28%, buena en 7.5%, regular en 3%, no hubo "mala" y 1.5% no contestaron.

La duración de internación postoperatoria media es de 3,2 días y la mediana 2. El 82% de las nefrectomías se hicieron por diagnostico preoperatorio de tumor renal y el resto por diversas patologías no oncológicas.

Costo.

Los procedimientos endoscópicos, en especial la lumboscopia, reduce el uso de analgesia postoperatoria y en especial la longitud de estadía de los pacientes. Requiere solo un ayudante y menos cuidados de enfermería. Si se emplean instrumentos reusables, el costo total es significativamente menor que la nefrectomía abierta y por lo menos igual que la laparoscopia transperitoneal .

REPRODUCIBILIDAD Y CURVA DE APRENDIZAJE.

Desde el punto de vista del aprendizaje, la técnica es fácil para urólogos con experiencia laparoscópica básica y muy buen conocimiento anatómico del retroperitoneo.

Cuando se hace en forma sistemática es segura y reproducible. La curva de aprendizaje se ha estimado entre 30 y 50 casos dependiendo de la experiencia previa y la realización de otros procedimientos endoscópicos concomitantes .

En el horizonte.

Cada vez realizamos menos nefrectomías, y cada vez realizaremos menos, por cualquier vía. Hay varias razones, pero la principal es que los tumores renales se diagnostican cada vez con tamaño menor, y los tratamos con nefrectomía parcial o en especial con ablación tisular (crio-ablación). Estas técnicas las hacemos también por vía retroperitoneal siempre que es posible, con excelentes resultados.

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

Epilogo.

Si bien yo no comparto enteramente este punto de vista, hay Urólogos expertos que consideran que el acceso retroperitoneal demanda más habilidad y mayor conocimiento anatómico que el transperitoneal.

Mi punto de vista (con más de 500 casos de experiencia trans y extra-peritoneal) es que ambos abordajes son útiles. Tienen distintas indicaciones y sus propias ventajas y limitaciones.

Es imprescindible conocer todos estos puntos para hacer la nefrectomía (o cualquier otra operación) en la forma más adecuada para un caso en particular.

Para una nefrectomía radical o simple, el abordaje lumboscópico es sin dudas el más indicado en la mayoría de los casos. Los Urólogos con un interés en patología urinaria alta deben por lo tanto ser fluidos en el manejo de esta técnica.

BIOGRAFIA

Investigation and Management of Incidental Adrenal Masses. Clavijo-Eisele J, Rogers M, Laghari S, Nicholson L, Abreu D. *J Endourol.* 27(S1): p 338, 2013.

Abordaje quirúrgico de la glándula suprarrenal. Clavijo J, Campolo H, Jubín J. IV Congreso Uruguayo de Urología. Solís. Uruguay. 1991.

Quintela RS, Cotta LR, Neves MF, Abelha DL Jr., Tavora JE. Retroperitoneoscopic nephrectomy in benign pathology. *Int Braz J Urol.* 2006 Sep-Oct; 32(5):521-8.

Decorticación de quistes renales lumboscópica. Clavijo Eisele J, Perdomo M. *Rev Arg Urol.* 65, 3: p 217, 2000.

Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology.* 2004 Nov; 64(5):919-24.

Gill IS, Rassweiler JJ. Retroperitoneoscopic renal surgery: our approach. *Urology.* 1999 Oct; 54(4):734-8.

Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol.* 1993 Jan; 149(1):103-5.

McDougall EM, Clayman RV, Fadden PT. Retroperitoneoscopy: the Washington University Medical School experience. *Urology.* 1994 Apr; 43(4):446-52.

Rosai-Dorfman disease presenting as a kidney tumour. Roy S, Kweka E, Chaudhri P, Clavijo J. *BMJ Case Rep.* 2008 Nov 20. PMID: 21716810

Theilen TM, Paran TS, Rutigliano D, Wexler L, Sonoda Y, LaQuaglia MP. Experience with retroperitoneoscopy in pediatric surgical oncology. *Surg Endosc.* 2011 Aug; 25(8):2748-55.

Slojewski M, Golab A, Petrasz P, Sikorski A. Laparoscopic radical nephrectomy for T3b tumor. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010 Feb; 20(1):47-9.

Ou CH, Yang WH, Tzai TS, Tong YC, Chang CC, Lin YM. A modified supine position to speed hand assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy: the Johnnie Walker position. *J Urol.* 2006 Nov; 176(5):2063-7

Manual de laparoscopia y procedimientos endourológicos. Clavijo Eisele J, Badia H. Universidad de la Republica. Montevideo. Uruguay. 1999.

Gaur DD. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. *J Urol.* 1992 Oct; 148(4):1137-9.

Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005 Jan; 173(1):38-41.

Iwamura M, Tsumura H, Matsuda D, Kurosaka S, Yoshida K, Baba S. Port site recurrence of renal cell carcinoma following retroperitoneoscopic radical nephrectomy with manual extraction without using entrapment sac or wound protector. *J Urol.* 2004 Mar; 171(3):1234-5.

Rassweiler J, Stock C, Frede T, Seemann O, Alken P. Organ retrieval systems for endoscopic nephrectomy: a comparative study. *J Endourol.* 1998 Aug; 12(4):325-33.

Matin SF, Gill IS. Modified Pfannenstiel incision for intact specimen extraction after retroperitoneoscopic renal surgery. *Urology.* 2003 Apr; 61(4):830-2.

Gill IS, Cherullo EE, Meraney AM, Borsuk F, Murphy DP, Falcone T. Vaginal extraction of the intact specimen following laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2002 Jan; 167(1):238-41.

Bulky specimen retrieval in retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. J Clavijo Eisele, P Rimmington, M Rogers, S Tindall, L Nicholson. *J Endourol.* 21 (S1): MP 25-22. 2007.

Ito H, Makiyama K, Kawahara T, Sano F, Murakami T, Hayashi N, Miyoshi Y, Nakaigawa N, Yao

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

M, Kubota Y. Retroperitoneoscopic radical nephrectomy with a small incision for renal cell carcinoma: comparison with the conventional method. *J Negat Results Biomed*. 2011 Aug 16; 10:11.

Dekuyper P, Oosterlinck W. Hand-assisted retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *BJU Int*. 2003 May; 91(7):723-4.

Rose K, Khan S, Godbole H, Olsburgh J, Dasgupta P; Guy's and St. Thomas' Robotics Group. Robotic assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy – first experience and the hybrid port technique. *Int J Clin Pract*. 2006 Jan;60(1):12-4.

Gill IS, Clayman RV, Albala DM, Aso Y, Chiu AW, Das S, Donovan JF, Fuchs GJ, Gaur DD, Go H, Gomella LG, Grune MT, Harewood LM, Janetschek G, Knapp PM, McDougall EM, Nakada SY, Preminger GM, Puppo P, Rassweiler JJ, Royce PL, Thomas R, Urban DA, Winfield HN. Retroperitoneal and pelvic extraperitoneal laparoscopy: an international perspective. *Urology*. 1998 Oct;52(4):566-71.

Liapis D, de la Taille A, Ploussard G, Robert G, Bastien L, Hoznek A, Vordos D, Abbou C, Salomon L. Analysis of complications from 600 retroperitoneoscopic procedures of the upper urinary tract during the last 10 years. *World J Urol*. 2008 Dec; 26(6):523-30.

Kumar A, Gupta NP, Hemal AK. A single institution experience of 141 cases of laparoscopic radical nephrectomy with cost-reductive measures. *J Endourol*. 2009 Mar;23(3):445-9.

Rassweiler JJ, Seemann O, Frede T, Henkel TO, Alken P. Retroperitoneoscopy: experience with 200 cases. *J Urol*. 1998 Oct; 160(4):1265-9.

ANEXO 5

APORTES DE LA CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN CÁNCER RENAL

Dr. Renè Sotelo.

La cirugía preservadora de nefronas es el manejo de elección en los tumores localizados con resultados oncológicos equiparables a la nefrectomía radical (1), disminuyendo el riesgo de insuficiencia renal crónica, eventos cardiovasculares y muertes prematuras (2).

La nefrectomía parcial es una técnica desafiante y atractiva para el cirujano.

El uso de sistemas de valoración prequirúrgica en la cirugía de preservadora de nefronas o nefrometría como el R.E.N.A.L. y P.A.D.U.A es una medida que debe ser utilizada para establecer la dificultad y complejidad de la resección. (3, 4)

Los abordajes laparoscópicos y robóticos han desarrollado nuevas técnicas quirúrgicas y descripción de las mismas como la isquemia cero (5), clipaje selectivo, liberación temprana de la arteria renal y la microdissección subsegmentaria de las ramas de la arteria renal (6) con el objetivo de disminuir los tiempos de isquemia caliente y aumentar la preservación de la función renal medidos por filtración glomerular estimada (FGe) (7).

El desarrollo de suturas barbadas (V-Loc Covidien ®) (8), Bulldogs (Braun Aesculap, Germany ®) (9) Satinsky Clamps y técnicas con clips deslizantes (10) han permitido nefrorrafias laparoscópicas más idóneas y versátiles con adecuado control hemostático, y cierres del sistema colector reflejados en la disminución del tiempo de isquemia y tasas de complicaciones como urinomas y/o drenajes prolongados.

De igual manera el uso de herramientas intraoperatorias como la ultrasonografía Doppler intraoperatoria (11) y la fluorescencia infraroja endovenosa (12) han demostrado ser seguras y precisas al momento de identificar la vasculatura renal y diferenciar los tumores renales del parénquima renal normal.

Son múltiples las opciones para la realización de la Nefrectomía parcial laparoscópica y robótica que han permitido los objetivos de la Trifecta en la cirugía renal (13) como son una adecuada depuración oncológica, la recuperación libre de complicaciones y una preservación superior de la función renal.

Conflicto de interés
Ninguno

Marino Cabrera F. y Rene J. Sotelo N.
Centro de Cirugía Robótica y de Invasión Mínima (CIMI)
Caracas, Venezuela
e-mail: renesotelo@mac.com

REFERENCIAS

1. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398–406.
2. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Gill IS, Novick AC, Fergany AF. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol*. 2010 Aug;58(2):293-8
3. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53.
4. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–93.
5. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M et al: “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011; 59: e1.
6. Ng CK, Gill IS, Patil MB, et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012;61:67–74.
7. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2010;58:340–5.
8. Sammon J, Petros F, Sukumar S, et al. Barbed suture for renorrhaphy during robot-assisted partial nephrectomy. *J Endourol* 2011;25: 529–33.
9. Sukumar S, Petros F, Mander N, Chen R, Menon M, Rogers CG. Robotic partial nephrectomy using robotic bulldog clamps. *JSL* 2011;15:520–6.
10. Benway BM, Wang AJ, Cabello JM, Bhayani SB. Robotic partial nephrectomy with sliding-clip renorrhaphy: technique and outcomes. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):592-9.
11. Kaczmarek BF, Sukumar S, Petros F, et al. Robotic ultrasound probe for tumor identification in robotic partial nephrectomy: initial series and outcomes. *Int J Urol* 2013;20:172–6.
12. Tobis S, Knopf J, Silvers C, Yao J, Rashid H, Wu G, Golijanin D. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol*. 2011 Jul;186(1):47-52.
13. Hung AJ, Cai J, Simmons MN, Gill IS. “Trifecta” in partial nephrectomy. *J Urol*. 2013 Jan;189(1):36-42.

ANEXO 6

FUTURO DA TERAPIA ALVO EM CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

Dr. Stênio de Cássio Zequi
Dr. Deusdedit Cortez Neto

Dr. Stênio de Cássio Zequi
Membro Titular Sociedade Brasileira de Urologia
Membro do Núcleo de Urologia do AC Camargo Câncer Center- São Paulo-Brazil
Doutor, Mestre e Orientador Permanente da Pós Graduação em em Oncologia-Fundação Antônio Prudente-SP

Dr. Deusdedit Cortez Vieira da Silva Neto
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia
Urologista do Hospital de Aeronáutica de São Paulo
Mestrando em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - AC Câncer Center - SP

Em 2013 é comemorado o vigésimo aniversário da identificação do gene de Von Hippel-Lindau (VHL) 1. A inativação deste gene gera uma desregulação no complexo VHL, levando à um acúmulo de fator hipoxia induzido (HIF) no núcleo celular.

Este acúmulo de HIF gera uma super produção de fatores de crescimento e fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). 2

O conhecimento deste mecanismo constitui a base para o desenvolvimento da terapia alvo contra o carcinoma de células renais avançado ou metastático (mCCR). Nos últimos seis anos, vários agentes foram aprovados para o tratamento do mCCR.

Sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e axitinibe são drogas que bloqueiam os receptores tirosinaquinase do VEGF. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal contra o VEGF.

Outros dois agentes, o tensirolimus e o everolimus, são bloqueadores do receptor de tirosinaquinase de uma outra importante via na patogênese do CCR, a via do mammalian target of rapamycin (mTOR).

Este complexo auxiliar é responsável pela promoção de maior sobrevivência nas células tumorais e maior proliferação celular. 12

A pesar deste significativo aumento nas opções terapêuticas para o mCCR, as repostas clínicas completas e duradouras ainda são raras.13 Algumas causas podem ser consideradas para explicar este resultado promissor, porém pouco consistente, das terapias alvo atuais.

Estudos clínicos e genéticos nas últimas duas décadas demonstraram que o CCR não é uma

CAPITULO I - CÂNCER DE RIÑÓN

doença única, porém engloba diferentes tipos de câncer em um mesmo órgão.

Os subtipos histológicos do CCR são diferentes não apenas na histologia, mas também na origem genética e no comportamento biológico. Ainda faltam definições sobre esquemas de terapia alvo consistentes para os CCR não células claras (nccCCR), que correspondem à aproximadamente 25 % dos CCR.

Os CCR subtipo papilífero tipo I estão associados à mutação do gene MET, que codifica o receptor de membrana celular do fator de crescimento dos hepatócitos (HGF). A via HGF/MET regula funções celulares críticas como crescimento e invasão. Um estudo fase II com o foretinib, um inibidor multi-quinase dos receptores de MET, AXN e VEGF apresentou uma atividade importante desta droga contra o CCR papilífero, principalmente nos pacientes com mutações germinativas, mostrando que a inibição da via do MET pode ser uma opção de tratamento viável para o subtipo papilífero tipo I.
14

O CCR papilífero tipo II tem uma apresentação clínica mais agressiva e parece estar mais associado à um pior prognóstico 15 e 16, principalmente quando aparece no contexto da síndrome hereditária de leiomiomatose e CCR. Esta síndrome é caracterizada pela mutação germinativa do gene que codifica a enzima fumarato hidratase do ciclo de Krebs, componente fundamental para o metabolismo aeróbico.

A falta desta enzima resulta numa substituição da fosforilação oxidativa pela glicólise aeróbia como fonte de ATP (efeito Warburg).

Além disso, a deficiência desta enzima aumenta as concentrações celulares do fumarato, um inibidor competitivo da HIF proil hidroxilase (HPH).

A HPH é necessária para a degradação proteossômica do (HIF) via complexo do VHL (Von Hippel-Lindau). Portanto, a perda da fumarato hidratase também leva à um acúmulo de HIF intracelular e consequentemente da produção dos fatores de crescimento como VEGF, PDGF e GLUT-1. 17 e 18

Estas diferentes vias de tumorigênese ativadas a partir de uma única mutação mostram o potencial benefício terapêutico do uso de terapias alvo combinadas, com duas ou mais drogas.

Para os CCR papilíferos tipo II, investigadores do National Cancer Institute (NCI) avaliaram o uso da terapia combinada com bloqueadores do VEGF e do endothelial growth factor receptor (EGFR) e outras terapias combinadas envolvendo inibidores do receptor de VEGF (VEGFR) e inibidores da mTOR.

O bloqueio combinado VEGF/EGFR resultou numa significativa melhora da sobrevida global em comparação com outros regimes de tratamento (51 x 14 meses; $p=0,0012$) 19.

Este resultado promissor ampliou horizontes para vários estudos fase II envolvendo diferentes combinações de inibidores do VEGF e seu receptor e de inibidores da via mTOR no tratamento dos nccCCR.20, mostrando um caminho no tratamento destes subtipos.

No tratamento dos CCR células claras, esquemas terapêuticos de primeira e segunda linha envolvendo os inibidores de mTOR e VEGF são amplamente utilizados, porém estão em constante

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

atualização, devido ao surgimento de drogas novas e mais específicas.

Avanços no entendimento das alterações biomoleculares que ocorrem nos diferentes campos da gênica, epigenética, proteômica e metabolômica criam espaço para terapias alvo cada vez mais personalizadas.

A busca atual é pela identificação de fatores biomoleculares capazes de prever a resposta tumoral à determinado tratamento, ajudando na melhor seleção de pacientes para determinada terapia e no ajuste de doses mais efetivas e com menores efeitos colaterais. 21

Biomarcadores preditivos em CCR estão sendo estudados em múltiplos ensaios clínicos atuais, tais como os estudos de combinações de bevacizumab com inibidores da mTOR e bevacizumab com bloqueadores do receptor de VEGF. 22 Os resultados destes estudos irão ajudar na construção de modelos preditivos com variáveis clínicas, anatomo-patológicas e biomoleculares.

Estes modelos preditivos são importantes para: identificação de pacientes refratários à determinada droga, evitando assim, tratamentos inefetivos e potencialmente tóxicos; identificação de pacientes com potencial benefício para terapias combinadas e, por fim, identificação de grupos de pacientes com características tumorais semelhantes para um melhor delineamento de novos ensaios clínicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von hippel-lindaudisease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260:1317-1320.
2. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of Cáncer of the kidney. *J Urol* 2003; 170 (6 Pt 1):2163-2172.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-124.
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-2281.
5. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase iii trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (avoren): final analysis of overall survival. *J ClinOncol* 2010; 28:2144-2150.
6. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase iii trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of calgb 90206. *J ClinOncol* 2010; 28:2137-2143.
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-134.
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cáncer* 2010; 116:4256-4265.
9. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J ClinOncol* 2010; 28:1061-1068.
10. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (axis): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931-1939.
11. Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R. Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23:283-289.
12. Rini B.I. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *Renal Cáncer, Current Clinical Issues and Futures Trends. ASCO self-study series. 2013 edition.*
13. Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J ClinOncol* 2012; 30:482-487.
14. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and biomarker study of the dual met/vegfr2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J ClinOncol* 2013; 31:181-186.
15. Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007; 69:230-235.
16. Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, et al. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J Urol* 2003; 170:764-767.
17. Lu H, Dalgard CL, Mohyeldin A, et al. Reversible inactivation of hif-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal hif-1. *J Biol Chem* 2005; 280:41928-41939.
18. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. Hif-1 targeted for vhl-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for o2 sensing. *Science* 2001; 292:464-468.
19. Singer EA, Marchalik D, Friend JC, et al. Efficacy of combined vegf and egfr inhibition in metastatic papillary renal cell carcinoma associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell Cáncer. *Can J Urol* 2012
20. Singer, Eric A.; Gupta, Gopal N.; Marchalik, Daniel C.; Srinivasan, Ramaprasad C. Evolving

CAPITULO I - CÁNCER DE RIÑÓN

therapeutic targets in renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology*. volume 25(3), May 2013, p 273-280

21. Dienstmann, Rodrigo; Rodon, Jordi; Tabernero, Josep. Innovative early clinical trials methodology and new therapeutics in Cáncer. *CurrOpinOncol*. 2013. p 305-312

CAPITULO II

CÁNCER DE VEJIGA

**Dr. Levin Martínez, Dra. Viviana Dieppa, Dr. Edward Eguiluz ,
Dr. Matias Mancebo, Dr. Emanuel Montaña, Dra. Gabriela Waller**

CÁNCER DE VEJIGA

INCIDENCIA

La incidencia de un cáncer se define como la cantidad de nuevos casos diagnosticados cada 100.000 personas por año. (1)

Estadísticas actuales de la American Cancer Society refieren 72.500 nuevos casos al año en EEUU (2).

Datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) señalan una leve disminución de la mortalidad de estos tumores en los últimos 30 años (3).

El cáncer de vejiga es 2,7 veces más frecuente en hombres que en mujeres y es la cuarta neoplasia más común después de los cánceres de próstata, pulmón, y colo-rectal.(4)

Entre las mujeres, el cáncer de vesical es una neoplasia menos frecuente y representa un 4% de todos los tumores en la mujer. (4)

Se observa fundamentalmente en personas de edad avanzada, la edad media al momento del diagnóstico se sitúa entre 67 y 70 años.

ETIOLOGÍA

Diversos factores han sido relacionados con la etiología del cáncer vesical, entre ellos se incluye la exposición profesional a sustancias químicas, el tabaquismo, infecciones bacterianas o parasitarias, litiasis vesical, irradiación de la pelvis y agentes quimioterápicos.

Numerosos datos sugieren que muchos cánceres vesicales son inducidos por carcinógenos; los carcinógenos provocan lesiones en el genoma de las células del epitelio de transición y desencadenan un proceso de carcinogénesis.

Se han comunicado anomalías en los cromosomas 1,5,7,9,11,17,18,21 y vinculación con los oncogenes Erb-2, EGFR, MDM2 y CCND1 en el cáncer vesical (5)

FACTORES OCUPACIONALES

Las aminas aromáticas empleadas en la industria de tinta, cuero, goma, textiles y gráficas, están relacionadas con el desenvolvimiento del cáncer vesical.

Estas aminas presentan siempre un radical orto-aminofenol y entre los más estudiados está la 2-naftilamina, la bencidina, y la xelinamina.(6)

El período de latencia entre la exposición y el desarrollo del tumor puede variar entre 5 y 45 años.

Estos factores ocupacionales podrían explicar la mayor incidencia del cáncer vesical en las poblaciones urbanas respecto a las poblaciones rurales.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

TABAQUISMO

Los fumadores muestran una incidencia de cáncer vesical hasta 4 veces mayor que los no fumadores.

El humo de cigarrillo contiene nitrosaminas y 2 naftilamina; también se eliminan en la orina una cantidad aumentada de metabolitos del triptófano.

Además, el efecto carcinógeno depende del número de cigarrillos consumidos en el día y el tiempo de consumo. Esto es más significativo aún después de la aparición de la primera lesión vesical.(7)

El tabaquismo es la causa aislada de riesgo más importante en el cáncer de vejiga, siendo responsable del 25 al 65% de los casos y la reducción de la incidencia de esta neoplasia no se observa hasta pasados 12 a 15 años de abstinencia del tabaco. (8)

Existe también una correlación entre tabaquismo, grado histológico, estadio, número y tamaño de las lesiones vesicales.

Estas tres variables son superiores en los pacientes fumadores.(9)

La supervivencia a 10 años es casi 20% menor para los fumadores respecto a los no fumadores. (10)

CISTITIS CRÓNICA

La cistitis crónica en pacientes con catéteres a permanencia o litiasis vesical, se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma urotelial.

Entre 2 y 10% de los parapléjicos con catéter vesical a permanencia desarrollan un cáncer de vejiga y aproximadamente 80% de los mismos son de células escamosas.

En lugares donde la equistosomiasis es endémica (por ej: Egipto), el carcinoma de células escamosas de vejiga es el cáncer vesical más frecuente.(6)

IRRADIACIÓN PÉLVICA

Las mujeres tratadas con radioterapia por cáncer genital presentan un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar un cáncer vesical. Estos tumores son típicamente de alto grado y frecuentemente muestran invasión muscular al momento del diagnóstico. (11)

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Los pacientes tratados con ciclofosfamida pueden presentar un riesgo de desarrollar cáncer vesical hasta 9 veces mayor, el metabolito urinario responsable parecería ser la acroleína.

El período de latencia para la neoplasia vesical varía entre 6 y 13 años.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Aparentemente la administración de un uroprotector como es el ácido 2 mercaptoetanosulfónico (MESNA), podría reducir el riesgo de cáncer vesical en pacientes en quienes se administran planes de quimioterapia con ciclofosfamida.(6)

En suma: El tabaquismo es el factor de riesgo más importante en el desarrollo del cáncer vesical y el daño urotelial, es proporcional al número de cigarrillos consumidos y al tiempo de consumo

PATOGENIA

El primer paso en el desarrollo del cáncer de vejiga es la transformación neoplásica intraepitelial, este cambio puede ser el resultado de los efectos genotóxicos de algunos de los carcinógenos ya mencionados o de la aparición de accidentes genéticos espontáneos, que conducen a una inestabilidad genética.

En el tipo más frecuente de cáncer de vejiga, el Cáncer Vesical No Invasor del Músculo (CVNIM), la proliferación de células neoplásicas continúa con el desarrollo de múltiples capas de células Cance-rosas que inducen una neoformación vascular y que forman frondas papilas alrededor de un núcleo fibro-vascular central.

Los tumores papilares resultantes así, son de grado bajo y muestran una escasa propensión a la progresión (menos del 5%). (12)

Cuando la proliferación continua de células produce una gruesa capa epitelial que se extiende a lo largo del plano de la pared vesical, manteniendo el perfil aplanado del revestimiento urotelial, suele constar de células de un grado más alto que las observadas en los tumores anteriormente descritos y los tumores papilares así formados, son en general de alto grado.

Como la cohesión y la adherencia de estas células son defectuosas (lo que expresa anomalías en la integridad de las moléculas estructurales) estas células de grado superior pueden desprenderse y dejar desnuda la lámina propia subyacente. Esto explica la asociación frecuente entre tumores de alto grado e invasión de la lámina propia. (12)

Los tumores papilares de bajo grado, se asocian a una tasa de recurrencia elevada (50-75%) pero con una probabilidad de progresión baja (menos del 5%) (13)

Los tumores papilares de alto grado, pueden asociarse con carcinoma in situ y tienen una probabilidad de progresión y recidiva considerablemente mayor (30- 50%)(14).

Los cánceres que invaden la capa muscular surgen a partir de vías de carcinogénesis que son parecidas.

Los tumores que invaden la capa superficial del músculo detrusor, pueden mostrar una forma más papilar y afectan a los vasos sanguíneos y los ganglios de la pared vesical en hasta 1/3 de los casos.

Su evolución clínica es menos agresiva que la de los tumores que invaden más profundamente el músculo vesical, estos últimos, afectan los linfáticos y los vasos de la pared vesical en hasta 2/3 de

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

los casos; poseen una arquitectura más sólida o nodular y penetran en forma más tentacular.

La existencia de múltiples vías de carcinogénesis, que explicaría la aparición clínica de diferentes formas histológicas del cáncer vesical, se refleja a nivel de múltiples alteraciones cromosómicas como ya fue mencionado (14*).

El defecto en el brazo corto del cromosoma 9, que se observa tanto en tumores uroteliales limitados a la mucosa como en los infiltrantes, puede ser el responsable de una gran tendencia proliferativa.

Las alteraciones en el cromosoma 17, se observan en las lesiones de alto grado que invaden la lámina propia, lo que sugiere que estas lesiones tienden a progresar e invadir la capa muscular.

La distinción entre enfermedad multifocal y afectación difusa del urotelio, puede reflejar la variabilidad biológica de estos tumores.

En los tumores multifocales, el urotelio interpuesto tiene un aspecto normal, tanto endoscópica como histológicamente. Estos tumores suelen ser de grado bajo y se corresponden con lesiones papilares superficiales y a menudo limitadas a la mucosa.

Por el contrario las afectaciones difusas del urotelio se observan en tumores papilares generalmente de alto grado, que se acompañan de anomalías malignas o premalignas en toda la mucosa adyacente al tumor como son la displasia severa o el carcinoma in situ (Cis oTis).

En suma: básicamente existen 2 variedades de tumores vesicales no invasores, un primer tipo compuesto por tumores papilares habitualmente de bajo grado, limitados a la mucosa y asociados a una alta tasa de recurrencia pero bajas probabilidades de progresión; y un segundo tipo, compuesto por tumores papilares de alto grado, que frecuentemente invaden la lámina propia, habitualmente asociados a carcinoma in situ y mayor probabilidad de progresión. Los tumores vesicales invasores suelen ser tumores de alto grado y presentan un elevado potencial metastásico, más aun cuando la invasión del detrusor es profunda.

En cuanto a los aspectos moleculares de la patogenia del cáncer vesical, existen dos mecanismos fundamentales que son la activación de proto-oncogenes, que predisponen a la proliferación celular y la mutación de los genes supresores, que permiten que la proliferación prosiga en forma descontrolada.

Esto último, favorece el crecimiento regulado positivamente y la incapacidad para reparar o para dirigir a las células con una alteración en el ADN hacia la apoptosis (muerte celular programada).

La proliferación celular se controla en determinadas etapas del ciclo celular, y existen mecanismos reguladores que consiguen que la secuencia y la velocidad de crecimiento sean las correctas.

La falta de regulación del ciclo celular puede causar una proliferación incontrolada originando posiblemente el desarrollo de neoplasias porque se altera el equilibrio entre la proliferación celular, la apoptosis y el envejecimiento celular.

Múltiples estudios han explorado el papel de las proteínas reguladoras del ciclo celular (ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas CDC e inhibidores de las CDC). (12)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Si bien la alteración genética más profundamente estudiada es el p53, el papel de la sobre expresión del gen p53 como indicador pronóstico de los tumores vesicales, aún no ha sido esclarecida.

Actualmente se sabe que la estadificación histológica aislada, no es el método más correcto para clasificar con precisión esta enfermedad tan heterogénea, por lo que los esquemas actuales deben incorporar más información genética para conseguir comprender mejor la tumorigénesis, las vías biológicas y los resultados terapéuticos finales.

Si logramos la identificación de factores de riesgo ambientales y del hospedador, y las alteraciones moleculares que se correlacionan con un tipo específico de cáncer de vejiga, quizás podríamos identificar a los individuos de alto riesgo, dirigir el tratamiento y posiblemente, intentar la prevención de estos tumores.

En suma: la cuestión más importante es si la identificación de las características moleculares e histológicas de un determinado tumor puede modificar el pronóstico final y el potencial biológico de estos tumores. Esta cuestión no está aún definida.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las neoplasias vesicales son en general de naturaleza epitelial, reproduciendo a las células transicionales en más del 90% de los casos y a tejido epidermoide en un 6% de los pacientes.

Solamente 1 a 2% de los tumores vesicales surgen como adenocarcinomas, que en algunos casos son primarios de vejiga, pero en otros representan una diseminación metastásica de una neoplasia genital o colo rectal.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los carcinomas de células transicionales se pueden manifestar de 3 formas distintas: 1) carcinoma in situ, 2) carcinoma papilífero no invasor del musculo, 3) carcinoma sólido con invasión muscular. (15)

El carcinoma in situ representa una lesión plana intraepitelial, que macroscópicamente se caracteriza por áreas hiperémicas y ocasionalmente elevadas y microscópicamente por un aumento del número de capas celulares y de células de aspecto altamente anaplásico e indiferenciado, que no invaden la lámina propia.

El carcinoma papilar, es representado por un tumor vegetante polipoide, de base estrecha, único o múltiple, y que histológicamente sus células son menos diferenciadas e infiltran la mucosa vesical en grado variable.

El carcinoma invasor del musculo, se presenta habitualmente como un tumor de patrón más sólido.

Respecto al grado celular se reconocen actualmente 2 grados celulares, los tumores de bajo grado o considerados de bajo potencial maligno y los tumores de alto grado o de alto potencial maligno (16)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

El CVNIM se considera Tis-Ta cuando compromete solamente la mucosa vesical sin invadir la lámina propia y T1 cuando compromete la lámina propia.

A su vez el compromiso de la lámina propia (T1) se puede subdividir en T1a si no compromete la muscularis mucosae ó T1b si la invade.

El CVIM se considera T2 si compromete el músculo detrusor, T3 si compromete el tejido perivesical y T4 si compromete estructuras adyacentes a la vejiga.

La Clasificación de la WHO de 2004 y la estadificación patológica de la IUCC-AJCC 2010 se ilustran en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Clasificación de la OMS 2004 de la neoplasia uroteliales no invasivas e invasivas.	
Neoplasia urotelial no invasiva	
Hiperplasia (plana y papilar)	
Atipia reactiva	
Atipia de significación desconocida	
Displasia urotelial (neoplasia intraurotelial de bajo grado)	
Carcinoma urotelial in situ (neoplasia intraurotelial de alto grado)	
Papiloma urotelial	
Papiloma urotelial tipo invertido	
Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno	
Carcinoma papilar urotelial no invasivo de bajo grado	
Carcinoma papilar urotelial no invasivo de alto grado	
Neoplasia urotelial invasiva	
Invasión de lámina propia	
Invasión muscular propia (músculo detrusor)	

Tumor Primario	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Ausencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
T1	Tumor que invade la lámina propia
T2	Tumor que invade la muscular propia
pT2a	Invasión superficial de la muscular (mitad interna)
pT2b	Invasión profunda de la muscular (mitad externa)
pT3	Tumor que invade tejido perivesical
pT3a	Invasión microscópica
pT3b	Invasión macroscópica
pT4	Tumor invade estructuras adyacentes a la vejiga
pT4a	Invade: estroma prostático, útero o vagina
pT4b	Invade: pared pélvica o abdominal

Tabla 2 TNM de Cáncer de Vejiga-UICC (Edge Sb, Byrd Dr, Compton Cc, Et Al, Ed AJCC Cáncer Staging Manual. 7Th. Ed. New York; Springer, 2010)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Linfonodos regionales			
Nx	Linfonodos no pueden ser evaluados		
N0	Ausencia de metástasis linfonodal		
N1	1 linfonodo metastásico en la pelvis		
N2	Múltiples linfonodos metastásicos en la pelvis		
N3	Linfonodo metastásico fuera de la pelvis		
Metástasis a distancia			
M0	Ausencia de metástasis		
M1	Metástasis a distancia		
Estadificación anatómica/Grupo pronóstico			
Grupo	T	N	M
Estadio 0a	Ta	N0	M0
Estadio 0is	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Estadio III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
Estadio IV	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	Cualquier T	N1-N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2 TNM de Cáncer de Vejiga-Uicc (Edge Sb, Byrd Dr, Compton Cc, Et Al, Ed Ajcc Cáncer Staging Manual. 7Th. Ed. New York; Springer, 2010)

En suma: desde el punto de vista Anatómo Patológico los tumores son de células transicionales en más del 90%, respecto al grado se reconocen tumores de bajo grado (bajo potencial maligno) y alto grado (alto potencial maligno).

Los CVNIM pueden ser pTa si solo comprometen la mucosa y pT1 si invaden la lámina propia (la subdivisión en pT1a y pT1b según comprometan la muscularis mucosae es controversial).

Los CVIM son pT2a si comprometen superficialmente el detrusor, pT2b si lo comprometen profundamente, pT3a con invasión microscópica de la grasa perivesical y pT3b si el compromiso perivesical es macroscópico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hematuria es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia (70 a 85% de los casos) y es reiterada en el tiempo. (17, 18)

Puede presentarse en forma aislada y como único síntoma o asociarse a síntomas irritativos vesicales y cuando esto ocurre, hay que pensar en la posibilidad de un tumor infiltrante, de una asociación con carcinoma in situ o compromiso del cuello vesical o la uretra posterior. (19)

Los tumores cercanos a los meatos ureterales o que por invasión de la pared vesical llegan a comprometer el uréter, pueden provocar uropatía obstructiva alta, dando lugar a ureterohidronefrosis.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

En casos avanzados o con compromiso del trígono vesical, puede presentarse una oligoanuria con insuficiencia renal obstructiva.

Un 7% de los pacientes manifiestan síntomas vinculables a metástasis al momento del diagnóstico, fundamentalmente hepático, pulmonar y óseo. En estos casos la forma clínica de presentación más frecuente es el deterioro del estado general con astenia, anorexia, adinamia y adelgazamiento.

El tacto rectal, vaginal, maniobra semiológica fundamental, puede aportar datos sobre la movilidad vesical y la conservación o no de los planos peri vesicales.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de cáncer vesical se plantea en general, en pacientes con hematuria y la sintomatología analizada y se confirma mediante la valoración endoscópica y resección transuretral del tumor con análisis histológico de la pieza.

Algunos estudios nos permiten orientar el diagnóstico, descartar diagnósticos diferenciales o patologías asociadas, estadificar el tumor e incluso obtener información sobre algunos factores pronósticos.

Analizaremos aquí los exámenes complementarios que habitualmente se utilizan en el diagnóstico y estadificación del cáncer vesical.

CITOLOGIA URINARIA

Dada la alta tasa de recurrencia, el carcinoma urotelial de la vejiga (CV) requiere seguimiento de por vida, consistiendo tradicionalmente en cistoscopias y citologías seriadas.

Ambos tests son invasivos y caros, con alta variabilidad entre pacientes e inter - institucional.

Además la sensibilidad de la citología para detectar tumores de bajo grado es baja.

Por esta razón ha surgido interés y una investigación activa en biomarcadores urinarios que pudieran, complementar o reemplazar la cistoscopia y/o citología urinaria.

Se encuentran en estudio una gran variedad de otros biomarcadores. (20)

En este momento (hasta el 2012), hay algunos tests basados en orina que están aprobados por la FDA en el seguimiento del carcinoma urotelial de vejiga (BTA STAT y TRAK, InmunoCyt, NMP22, Urovysion). (21)

La mayoría de los estudios comparativos han demostrado que los biomarcadores no invasivos tienen igual o mayor sensibilidad para la detección del carcinoma urotelial que la citología, aun en cánceres de alto grado.

Sin embargo, ninguno de estos tests cumplen con los criterios de un biomarcador tumoral ideal.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Se requiere estandarizar y automatizar los métodos, así como validar prospectivamente su uso a gran escala en poblaciones heterogéneas.

Pese a la utilización en la práctica clínica y/o ensayos clínicos de estos marcadores urinarios, su rol no está aún bien definido. Eventualmente podrían ser usados para screening de pacientes con riesgo alto, en el diagnóstico o para predecir recurrencia de la enfermedad, disminuyendo de esta manera la necesidad de procedimientos invasivos. (20, 21)

La citología urinaria se puede utilizar para el diagnóstico de cáncer vesical, mediante la detección de células tumorales en orina.

Estas células se pueden clasificar en 4 tipos: normales, atípicas/ indeterminadas, sospechosas o malignas. Las infecciones urinarias, u otras condiciones inflamatorias vesicales pueden producir falsos positivos en adición a que existe una alta variabilidad inter patólogo alta, a esto se le agrega su alto costo.

La citología tiene un promedio de sensibilidad del 44%, pero tumores de bajo grado tienen una sensibilidad menor que los de alto grado, siendo la sensibilidad en los tumores de bajo grado de 27% promedio (con un rango de 0 a 93%), mientras que los de alto grado presentan un promedio de 69% (con un rango entre 0 y 100%). (21)

La valoración de inmuno-citología también ha tenido interés en el estudio de pacientes con hematuria asintomática (además de la citología).

Estudios demuestran que su uso eleva de manera significativa la predicción de carcinoma urotelial vesical con un margen significativo. (22)

BIO-MARCADORES URINARIOS

Test de antígeno tumoral vesical (Bladder tumor antigen, BTA)

Bajo el término BTA se incluyen varios test. El BTA original fue sacado del mercado por su baja especificidad y sensibilidad en comparación a la citología urinaria. (23). Posteriormente se desarrollaron BTA Stat y BTA TRAK.

El primero es un test cualitativo, que se realiza al lado del paciente, dando resultado inmediato, mientras que el BTA TRAK es un test cuantitativo que requiere personal entrenado y laboratorio de referencia.

Ambos exámenes detectan la proteína relacionada al factor de complemento humano H, presente en la orina de pacientes con cáncer urotelial vesical.

Se cree que la producción del factor de complemento H por las células tumorales puede prevenir la lisis de células tumorales por las células inmunológicas.

La sensibilidad y especificidad total para el test BTA stat varía de 57% a 83% y 60% a 92% respectivamente(24, 25, 26). La especificidad reportada debe ser evaluada críticamente.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

En personas sanas sin sintomatología genitourinaria, la especificidad es de 97%, pero en pacientes con condiciones genitourinarias benignas (litiasis, infecciones urinarias, HPB, sonda vesical, etc), la especificidad es sólo 46%. (26)

Pacientes sin carcinoma vesical a menudo tienen hematuria por otra entidad, la sangre en orina contiene complemento del factor H, que puede dar un resultado falso positivo. (27, 28)

En un ensayo clínico, prospectivo y multicéntrico, de más de 500 pacientes que usaron BTA stat para monitorizar recurrencia de carcinoma, la sensibilidad fue mayor que la citología, sobre todo en lesiones grado I (47,9% vs 12,5%) (29) .

Sin embargo, otras patologías del tracto urinario causaron una alta tasa de falsos positivos y el test de BTA stat por sí solo habría perdido el 46,6% de los tumores detectados en la cistoscopia.

El test BTA TRAK es un inmunoensayo cuantitativo que se realiza en un laboratorio de referencia. (30) El límite de corte recomendado, del complemento humano del factor H-unido a proteína para detectar carcinoma urotelial es 14 U/mL. (31)

Cuando se usa este nivel de corte, la sensibilidad total es de 61% a 91%. (31, 32)

Sin embargo, con una sensibilidad establecida de 90%, la especificidad del BTA TRAK fue sólo 24,8% ya que con el test BTA TRAK, alteraciones genitourinarias benignas pueden llevar a resultados falsos-positivos. ((33,34, 35, 36)

Ambos tests tienen una sensibilidad comparable a la de la citología para tumores de alto grado y una mayor sensibilidad que la citología para tumores de bajo grado.

Ambos han sido aprobados por la FDA pero sólo en combinación con cistoscopia para el monitoreo de carcinoma urotelial vesical.

Por la alta tasa de falsos-positivos no se recomiendan para screening, detección precoz, o seguimiento aislado (sin cistoscopia) del carcinoma urotelial, sobre todo en pacientes con otros síntomas genitourinarios.

InmunoCyt

El InmunoCyt combina citología con análisis de inmunofluorescencia (inmunocitoquímica).

Las células tumorales vesicales asocian una forma del antígeno carcinoembrionario (CEA) de alto peso molecular y dos mucinas asociadas, que son localizadas mediante anticuerpos monoclonales fluorescentes en células uroteliales exfoliadas.

Este test requiere microscopía fluorescente que realiza en laboratorio de referencia con personal entrenado, siendo de alto costo. (37)

Presenta una sensibilidad del 50% al 100% y una especificidad de 69% a 79%.

Como los anteriores métodos, presenta tasa alta de falsos positivos en pacientes con HPB o in-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

fecciones urinarias. (38, 39)

Si se compara con la citología, presenta mayor sensibilidad sobre todo en tumores de bajo grado, pero con una especificidad reducida y un valor predictivo positivo (VPP) bajo. (40, 41)

Puede ser útil como estudio complementario a la cistoscopia para el monitoreo de pacientes con carcinoma urotelial de vejiga.

Test de la proteína-22 de la matriz nuclear (NMP-22)

Las proteínas de la matriz nuclear (NMP) forman parte de la estructura interna del núcleo dándole soporte al mismo, también se le atribuyen funciones en la replicación del ADN, transcripción del ARN y regulación de la expresión génica.

Un miembro de esta familia, la proteína del aparato nuclear mitótico NMP22, es más prevalente en células malignas uroteliales que en células uroteliales normales.

La muerte celular programada (apoptosis) se acompaña de liberación de esta proteína (NMP22) en la orina encontrándose en los pacientes con CV una concentración elevada de la misma.

Existen 2 test de marcadores para carcinoma urotelial vesical que se basan en la detección de NMP22 en orina: el test NMP22 original (Matritech) que es un inmunoensayo cuantitativo, y el NMP22 Bladder Check (Matritech), que es un test cualitativo para realizar al lado del paciente (Point-of-Care-Test).

Ambos, están aprobados por la FDA para el uso en el seguimiento del carcinoma urotelial vesical.

El último también está aprobado para la detección de CV en pacientes de alto riesgo.

La sensibilidad del test cuantitativo varía de 47% a 100% y la especificidad de 60% a 90% dependiendo del valor de corte usado. (26, 36, 42, 43, 44)

La especificidad puede disminuir en patología benigna (infección, litiasis, sonda vesical, etc) u otros cánceres genitourinarios. Si se excluyen estos pacientes la especificidad aumenta a 99%. (45)

Pese a todo esto el test cuantitativo NMP22 no ha sido usado ampliamente debido a la alta tasa de falsos positivos, a que no está claro aún su papel clínico y a que aún no se ha determinado con exactitud el punto de corte ideal (habiendo sido recomendados desde 3,6 U/ml hasta 13,7 U/ml. (27,28)

Si se combinan los niveles urinarios de NMP22 con la citología urinaria, edad del paciente y sexo, se mejora la capacidad de predecir recurrencia y progresión del carcinoma pero de todas maneras existe una variabilidad importante en la exactitud predictiva de NMP22.

Esto puede estar relacionado a las distintas poblaciones analizadas. (46)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Más recientemente, se ha introducido el test para ser realizado al lado del paciente (NMP22 Bladder Check, Matritech Inc., Newton, MA), estudio cualitativo. (47)

Un estudio multiinstitucional demostró que la combinación del test NMP22 Bladder Check con la cistoscopia, mejoró la tasa de detección de CV en pacientes con factores de riesgo para cáncer urotelial. (48)

La sensibilidad del este test fue de 50% y 90% para cáncer no invasivo e invasivo respectivamente, con una sensibilidad total de 55,7%.

Por contraste, la citología se desempeñó muy mal con sensibilidades comparables de 16,7% y 22,2% en CV no invasores e invasores respectivamente, con una sensibilidad total de 15,8%.

La especificidad total fue mayor para la citología, con 99,2% comparado con 85,7% para el NMP22 Bladder Check.

En un estudio posterior de 668 pacientes con historia de CV, Grossman et al. encontraron que el NMP22 Bladder Check detectó 8 de 9 cánceres no diagnosticados por una cistoscopia inicial, mientras que la citología urinaria detectó 3 de los cánceres no encontrados por la cistoscopia. (49)

El estudio fue criticado por la baja sensibilidad de la citología (12,2%) por lo cual permanecen aún muchas dudas respecto a la utilidad clínica.

Lotan en un análisis de datos según factores de riesgo, del estudio multi institucional ya citado(48), reportó que el NMP22 tenía un valor predictivo negativo (VPN) de 96,9% (50), y un valor predictivo positivo (VPP) de 20,3%, éste aumentó en hombres con factores de alto riesgo (incidencia de cáncer de 46,2% y VPP de 77,8%).

Los mismos investigadores mostraron que el NMP22 Bladder Check es superior a la citología urinaria (76,0% vs 56,2%). (51)

UroVysion

El UroVysion es un ensayo de hibridización fluorescente in situ (fluorescence in situ hybridization: FISH) que detecta aneuploidía en los cromosomas 3, 7 y 17 como también pérdida del locus 9p21 del gen supresor tumoral P16.

Ha sido aprobado por la FDA para seguimiento de pacientes con historia de CV y para detección en pacientes con hematuria.

El test FISH combina una valoración de los cambios morfológicos de la citología convencional con los cambios en el ADN molecular.

En todos los estudios comparativos publicados, el FISH supera a la citología en todas las etapas y grados del carcinoma urotelial vesical. (52, 53) Siendo la sensibilidad total del FISH superior a la citología (74% vs 48%) especialmente en enfermedad de alto grado como carcinoma in situ (100% para FISH vs 67% para citología).

Estudios comparativos mostraron que la sensibilidad de la citología es menor que la del FISH en

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

todos los grados tumorales: 19% vs 58% para tumores grado I, 50% vs 77% para tumores grado II y 71% vs 96% para tumores grado III.

De igual manera FISH superó a la citología en todas las etapas tumorales: 35% vs 64% para Ta, 66% vs 83% para T1 y 76% vs 94% para carcinoma músculo invasor.

También se analizó como alternativa de detección de cáncer, combinar morfología con FISH. (54,55, 56)

Daniely et al. examinaron la orina de 115 pacientes con citología negativa o atípica. El 44% de estos pacientes no tenían el diagnóstico previo de CV. Se encontró que la combinación de morfología más FISH presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad de 65% (55)

Los hallazgos atípicos traen incertidumbre tanto al paciente como al médico acerca de la posibilidad de un cáncer.

Una de las posibles aplicaciones valoradas para el FISH sería dilucidar el dilema terapéutico asociado con un resultado citológico atípico.

Lotan et al. testearon prospectivamente el valor del FISH reflejo (reflex FISH) en pacientes con citología atípica y en pacientes con (n =70) y sin (n =50) historia previa de carcinoma urotelial vesical.

El FISH reflejo detectó todos los tumores visibles y tuvo una sensibilidad de 83%-100% y una especificidad de 78%-86% para cistoscopias dudosas o negativas. (56) Los autores concluyeron que el test de FISH fue innecesario en pacientes con tumores obvios a la cistoscopia pero fue beneficioso en aquellos con hallazgos cistoscópicos dudosos o negativos.

Presenta varias limitaciones como su alto costo y necesidad de grandes volúmenes urinarios con exfoliación de células tumorales. (57)

Otra limitación es que el FISH no detecta células diploides sin deleciones 9p21.

Aunque presenta una relativamente alta tasa de falsos- positivos debido al bajo valor predictivo positivo (VPP), los hallazgos pueden ser sugerentes de un resultado positivo en la evolución. (58, 59, 60)

Skacel et al. (58) encontraron que el 89% de los pacientes con un test falso- positivo presentaban a los 12 meses una biopsia vesical positiva.

A su vez Gofrit et al. hallaron que el FISH precedió a la recurrencia tumoral en 85% de los pacientes. (59) Sin embargo, no es claro el rol de este valor predictivo ya que la mayoría de los pacientes con CV no músculo-invasor, podrán presentar recurrencia de su enfermedad en la evolución.

OTROS BIOMARCADORES PARA CARCINOMA UROTELIAL VESICAL EN INVESTIGACIÓN

Test UBC Urinario (Urinary UBC Test)

El test rápido UBC, es un examen cualitativo y el UBC ELISA, examen cuantitativo, que miden las citoqueratinas (proteínas de filamentos intermedios características de células epiteliales) 8 y 18 en la orina. (61)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Se ha realizado distintos estudios y tomado en conjunto, el rendimiento del test UBC no es superior a la citología o a otro biomarcador actual y por tanto es poco probable que suplante o reemplace a alguno de ellos.

BLCA-1 y BLCA-4

BLCA-1 y BLCA-4 son factores de transcripción nuclear presentes en el carcinoma urotelial vesical.

El BLCA-1 no se expresa en el urotelio normal (62), el BLCA-4 se expresa en ambos, el tumor y áreas adyacentes benignas de la vejiga, pero no en vejigas no tumorales.

El BLCA-4 se puede medir en orina mediante examen de ELISA, la sensibilidad varía de 89% a 96% y la especificidad alcanza el 100%. (63)

El BLCA-1 demostró en un pequeño estudio 80% de sensibilidad y 87% de especificidad. (62)

Ácido Hialurónico y Hialuronidasa

El ácido hialurónico (HA) un glucosaminoglicano no sulfurado. Con un nivel de corte de 100 ng/ml, el ácido hialurónico a nivel urinario ha mostrado 92% de sensibilidad y 93% de especificidad para detectar carcinoma urotelial vesical.

La hialuronidasa (HAasa), es una endoglicosidasa, que degrada al HA. (64) Se vio correlación entre la secreción de hialuronidasa por las células del carcinoma urotelial vesical y su potencial invasor.

Sin embargo, la precisión es pobre para detectar tumores de bajo grado y puede aún ser menor que la citología urinaria de rutina. (65)

Se requieren más estudios y perfeccionamiento para contar con aplicabilidad clínica
Antígeno Lewis X

Los antígenos Lewis son moléculas de la superficie celular, de las cuales el antígeno X de Lewis se expresa en las células del urotelio neoplásico pero no en el urotelio normal, independientemente del grado histológico de la lesión.

La sensibilidad varía de entre 80% a 94% con una especificidad de alrededor de 83%. (66)

Con muestras consecutivas de orina la sensibilidad aumenta.

De todas maneras existe un número no despreciable de falsos positivos en relación a urotelio reactivo.

Se requieren estudios adicionales para su uso clínico.

Análisis microsatélite

En el carcinoma urotelial vesical a menudo los cromosomas 4p, 8p, 9p, 11p y 17p muestran pérdida de heterogenicidad. (67)

Varios estudios han analizado la orina de pacientes con 17 a 20 biomarcadores microsatélite. (68)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

La sensibilidad global de estos estudios varía de 72% a 97% y la especificidad de 80% a 100%.

Los biomarcadores microsatélite superaron a la citología en tumores de bajo grado y bajo estadio.

Aunque prometedor, su uso clínico es aún cuestionable, requiriendo de más estudios.

Quanticyt

Este test tiene como objeto detectar células aneuploide utilizando citometría de flujo en lavados vesicales.

Si bien inicialmente los resultados parecían prometedores, estudios posteriores mostraron que la sensibilidad del test presentaba poca mejoría respecto a la citología urinaria con una especificidad menor. (69) La sensibilidad total va de 45% a 69% (70) con una especificidad del 70% a 93%. (70; 71)

A esto se agrega que requiere de laboratorio especializado con un alto costo.

Fas soluble

Se trata de un mediador relacionado con la apoptosis. El mismo (sFas) se ha relacionado con el comportamiento biológico de los carcinomas uroteliales.

En un ensayo de ELISA, Svatek y asociados (72) mostraron valores elevados de este mediador a nivel urinario estaba asociado de manera independiente con recurrencia y progresión a una etapa tumoral invasora del carcinoma.

Si bien la sensibilidad no fue significativamente distinta del NMP22, si presentó una especificidad relativamente más alta que NMP22.

Esto lo hace interesante dado que la mayor limitante de estos marcadores urinarios es la presencia de falsos positivos.

De todas maneras se requieren más ensayos y su validación externa.

Survivina

Es un nuevo miembro de los genes inhibidores de la apoptosis (IAP), que contrarresta la muerte celular y produce cambios genéticos asociados con la invasividad de las células tumorales.

El Survivin mRNA está sobreexpresado en los cánceres humanos y puede ser detectado en la orina usando un inmunoensayo Bio-dot que incorpora un anticuerpo policlonal. (73)

Los niveles urinarios de la activación del gen survivina, se asocia con carcinoma urotelial vesical, alto grado y estado patológico avanzado. (73, 76)

Se realizaron varios estudios (74, 75, 76) para evaluar el potencial diagnóstico y se reportaron datos de una sensibilidad de 68,6% y una especificidad de 100% para la survivina mRNA urinaria, comparada con 31,4% y 97,1% respectivamente para la citología de orina miccional.

Por tanto, la detección urinaria de survivina parece un test diagnóstico preciso para detectar car-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

cinoma urotelial vesical, pero la falta de estandarización y un valor de corte son puntos a tener en cuenta antes de ser usado en la práctica clínica.

Telomerasa

La telomerasa es una enzima que actúa en la inestabilidad cromosómica sintetizando telómeros previniendo la muerte celular.

En tejido normal las células no producen telomerasa, si lo sintetizan las neoplasias malignas, incluyendo el CV. (77)

Existen distintas técnicas para medir la actividad de esta enzima (TRAP assay) (77), (hTERT).

La sensibilidad global del test de telomerasa para detección de carcinoma urotelial vesical se encuentra entre 7% y 100%, con resultados en la mayoría de entre 70% y 86%. (44, 78, 80)

La especificidad global varía del 24% al 90%, con mayoría del rango entre 60% y 70%. (44, 78, 79, 81, 82)

Sin embargo, debido a que muchos pacientes con carcinoma urotelial vesical tienen otras comorbilidades urológicas y no urológicas, la aplicabilidad clínica puede estar limitada.

Otra limitante es el potencial de inactivación de la enzima telomerasa en la orina, llevando a una sensibilidad extremadamente baja (7% en un estudio). (80)

La necesidad de personal entrenado y un laboratorio de referencia, sumado a amplios rangos de resultados en diferentes estudios, lleva a que este estudio no sea aún útil para uso clínico.

CK20 RT-PCR

Más recientemente se ha mostrado una asociación entre el nivel de expresión de CK20 ARN mensajero con el carcinoma urotelial de vejiga. (85)

Se publicó un solo estudio con 95 muestras de orina, diagnosticándose por este medio 85% de pacientes con carcinoma urotelial de vejiga con una especificidad de 94,3%. Son solo datos preliminares que requieren de validación.

IL- 8

Otros marcadores en estudio fue IL- 8, donde se vio que sus valores a nivel urinario en pacientes con carcinoma vesical estaban significativamente elevados.

Los autores del estudio plantean que el uso combinado de este marcador con otros biomarcadores validados, proveerá mayor eficacia que el uso de un biomarcador aislado.

De todas maneras se requieren estudios prospectivos para determinar la potencial utilidad de la IL- 8 como biomarcador no invasivo en pacientes con riesgo de carcinoma vesical. (86)

Metilación del AND.

Otro grupo de marcadores promisorios son los marcadores de metilación del ADN.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Estos marcadores tienen algunas ventajas respecto a otros: el ADN es relativamente estable, la metilación puede ser detectada en tiempo real mediante PCR, los resultados no son dependientes de análisis subjetivo.

La iniciación y progresión del cáncer son derivadas de acumulación de alteraciones en el ADN inherentes o adquiridas.

Estos cambios pueden ser genéticos o epigenéticos. Uno de estos cambios epigenéticos es la metilación del ADN.

Varios estudios han reportado resultados indicando que, los marcadores de la metilación aplicados a ADN de orina miccionada o lavado vesical, pueden ser usados para el diagnóstico de cáncer.

Aún se encuentra en estudio presentando varias debilidades: estudios pequeños con limitado número de personas; diferentes métodos para analizar la metilación entre los distintos estudios; pobre información respecto a tratamientos intravesicales previos; poblaciones heterogéneas desde pacientes con sospecha de cáncer a pacientes con larga historia de cáncer; etc. (86)

A modo de resumen, podríamos decir que los test no invasivos son una nueva herramienta que puede utilizarse tanto para screening en pacientes de alto riesgo como para ayudar en el diagnóstico o predecir posibilidad de recurrencia de la enfermedad.

La ventaja radicaría en disminuir la necesidad de procedimientos invasivos, pudiendo complementarse o en algunos casos reemplazarlos.

Los estudios comparativos han mostrado que los biomarcadores en caso de tumores no invasivos tienen igual o mayor sensibilidad que la citología urinaria, aún en cánceres de alto grado.

Sin embargo, ninguno de ellos cumple con todos los requisitos de un biomarcador ideal, requiriéndose en la mayoría de una validación a gran escala, si bien algunos ya fueron aprobados por la FDA para su uso clínico.

Por el momento se recomienda continuar con seguimiento endoscópico el cual puede complementarse con alguno de los test aprobados disponibles para su uso en la práctica clínica.

En suma: El examen citológico de orina sigue siendo una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los tumores de alto grado y carcinoma in situ.

Las dificultades que presenta en la detección de tumores de bajo grado.

La citología urinaria puede identificar lesiones malignas de alto grado incluso antes de que exista una lesión macroscópica, visible endoscópicamente.

Las técnicas accesorias para mejorar la sensibilidad de la citología urinaria convencional aportan poco como para tener una aplicación clínica de valor.

Los Bio-marcadores necesitan aún más ensayos clínicos. Algunos de ellos están aprobados por FDA para su uso clínico.

VALORACIÓN ENDOSCÓPICA

La valoración endoscópica es necesaria para visualizar el urotelio de la uretra y la vejiga y determinar la presencia de un tumor vesical.

La resección del tumor y su análisis anatomopatológico son la clave para el diagnóstico y estadificación inicial en el cáncer vesical.

La configuración endoscópica del tumor, puede sugerir si estamos frente a un tumor superficial o invasor, aunque la confirmación definitiva la aporta siempre el estudio histológico.

Una lesión papilar sugiere un tumor no invasor en tanto las lesiones nodulares o aplanadas son más evocadoras de un tumor invasor.

La topografía, multicentricidad y existencia de zonas rojas asociadas, son también elementos a considerar en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

La cistoscopia flexible debe ser el examen de elección en hombres y puede realizarse sin anestesia general y en forma ambulatoria, ha demostrado ser menos traumática e igual de efectiva que la cistoscopia rígida. (87)

En mujeres, la cistoscopia rígida puede ser hecha en forma ambulatoria y sin anestesia general.

Otra posibilidad diagnóstica es la cistoscopia fotodinámica, estas nuevas tecnologías pueden ser útiles en casos de duda diagnóstica o pacientes con citología positiva y endoscopia convencional negativa, ya que permiten un 20% más de diagnósticos que la cistoscopia rutinaria. (88)

ECOGRAFIA DE APARATO URINARIO

La eficacia de la ecografía para detectar tumores uroteliales depende del tamaño de los mismos, topografía, configuración (plano o exofítico) y experiencia del técnico.

A nivel vesical, el ultrasonido puede detectar tumores que protruyen en la luz vesical si se realiza una correcta distensión de vejiga; más difícil es la interpretación de irregularidades o engrosamientos de la pared vesical sin crecimiento exofítico hacia la luz de la vejiga o lesiones de la pared vesical anterior, en estas situaciones podemos omitir el diagnóstico de lesiones incipientes o invasoras planas con la ecografía. (89)

Adicionalmente la ecografía puede aportar datos sobre la eventual dilatación del aparato urinario superior o la asociación con otros tumores de pelvis renal o del parénquima renal.

La ecografía no puede sustituir a la cistoscopia como método diagnóstico o de seguimiento de los tumores vesicales.

UROGRAFIA DE EXCRECIÓN

La urografía está sujeta a las mismas limitaciones en cuanto a la eficacia para la detección de tumores vesicales que la ecografía y este método Imagenológico clásico en la investigación de los tumores uroteliales vesicales, tiene actualmente indicaciones excepcionales.

El tamaño de las lesiones y una correcta distensibilidad vesical son importantes para evitar interpretaciones falsas.

Las imágenes características de la urografía en las neoplasias vesicales, son imágenes "lacunares" por ausencia de contraste a nivel del tumor y "rigidez" en sectores parietales del cistograma, cuando existe infiltración del músculo detrusor.

Su mayor diferencia con la ecografía, es la posibilidad de identificar tumores asociados de la vía excretora, con mayor eficacia que el ultrasonido.

Al igual que la ecografía, nos aporta datos sobre la posible existencia de una uropatía obstructiva alta.

Un estudio comparativo de Tomografía Computada y Urografía en el diagnóstico de hematurias, le confiere superioridad diagnóstica a la tomografía. (90)

TOMOGRAFÍA COMPUTADA (TC)- RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Aunque estos estudios pueden identificar lesiones vesicales o en la vía excretora, usualmente no se realizan en la valoración inicial de pacientes con tumores vesicales, sobre todo si se sospecha la existencia de tumores no invasores.

En sus recomendaciones del año 2012, la AUA aconseja la TC como método diagnóstico, en casos de hematurias persistentes sin causa evidente. (91)

La principal utilidad de la Tc o RM está en la valoración de tumores invasores.

La sensibilidad para detectar evasión extravesical varía entre 60 y 96% y su especificidad entre 66 y 93%. (92)

Existe tumor extravesical no diagnosticado por imagen (subestadificación), en aproximadamente 30% de los casos y una sobreestadificación que puede alcanzar hasta 2/3 en algunas series. (93)

La utilización de tomografía o resonancia magnética luego de la RTU aumenta el riesgo de falsos positivos, ya que el edema e infiltración perivesical pueden ser interpretados como una exteriorización del tumor.

La identificación de metástasis ganglionares por estos métodos imagenológicos está limitada fundamentalmente por dos hechos; su incapacidad para detectar micrometastasis y su imposibilidad de diferenciar adenopatías inflamatorias de ganglios tumorales.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

PET-TC

Bachor et al. realizaron un estudio con PET con 18F-FDG en 64 pacientes con cáncer de vejiga músculo invasor como valoración preoperatoria, encontrando una sensibilidad de 67%, una especificidad del 86% y una exactitud diagnóstica del 80% lo cual es superior a cualquiera de las obtenidas con los métodos convencionales de imagen. (94)

Otro estudio de Goodfellow H. et al. en 233 pacientes mostró un leve incremento en los porcentajes de especificidad y sensibilidad a favor del PET/TC pero no de valor significativo como para hacer recomendaciones para su uso rutinario en la detección de metástasis ganglionares. (95)

Si bien aún no existen recomendaciones en cuanto al uso de PET/TC para la estadificación del cáncer de vejiga músculo invasor, múltiples estudios muestran que potencialmente puede tener un papel en la práctica clínica en este aspecto. (96)

CENTELLOGRAMA OSEO

Su indicación es en pacientes con sintomatología ósea o sospecha de evasión loco-regional en los estudios por imagen analizados.

En Suma: El estudio más importante en el diagnóstico y estadificación loco-regional del cáncer vesical, continúa siendo el análisis histológico de la resección del tumor por RTU o de la pieza de cistectomía.

La estadificación loco-regional del cáncer vesical por métodos de imagen, ya sea ecografía, urografía, tomografía, resonancia magnética o PET, tiene grandes limitaciones; ya sea por subestadificación o sobreestadificación del tumor.

A esto debe sumarse la imposibilidad de los métodos de imagen, de diagnosticar afectación microscópica a nivel peri vesical o ganglionar.

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La estadificación de un tumor pretende definir la extensión de la neoplasia; por lo tanto tiene importantes implicancias terapéuticas y pronósticas.

La resección transuretral (RTU) primaria del tumor, es el procedimiento de mayor importancia para determinar el tipo histológico, su grado y juzgar la profundidad de la penetración tumoral.

En los años 40, Jewett propuso la clasificación del cáncer vesical basado en la profundidad de la invasión de la pared vesical y la posibilidad de curación del tumor por cistectomía.

Sus observaciones iniciales basadas en piezas de cistectomía, mostraban que los tumores que invadían profundamente el músculo detrusor eran considerados incurables. (97)

En posteriores estudios de piezas de cistectomía, Jewett propuso que los tumores que invadían solo superficialmente la pared vesical, podían ser curados con cistectomía, mientras que los que presentaban invasión profunda, no podían curarse con cirugía.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Posteriormente modificaciones de la estadificación propuesta por Jewett, basadas en una correlación más precisa entre invasión muscular y factores pronósticos; han ido sustituyendo la misma, aunque los elementos propuestos por Jewett continúan siendo la base para los sistemas de estadificación actuales.

El sistema TNM clínico, pre tratamiento y el TNM patológico post RTU o cistectomía, son los más utilizados y ampliamente aceptados en la actualidad.

La Clasificación 2004 de la WHO y el TNM de la UICC - AJCC 2010, se ilustran en las tablas 1 y 2 anteriormente expuestas.

Los tumores Ta confinados a la mucosa, presentan un excelente pronóstico, se asocian con tumores indiferenciados de alto grado solo en 1 a 2% de los casos y su tendencia a la progresión es de 2 a 4%.

En contraste, cuando el tumor invade la lámina propia (T1), las posibilidades de progresión son del 20 a 30% y su asociación con tumores de alto grado o carcinoma in situ es mucho más frecuente. (98, 99)

En algunos pacientes, la lámina propia tiene una muscularis mucosae prominente, que puede ser confundida con la muscular propia (músculo detrusor); estos tumores T1 pueden ser equivocadamente interpretados como tumores T2 con invasión superficial del músculo detrusor.

Es por ello que algunos autores proponen una subdivisión del estadio T1, en T1a cuando la afectación de la lámina propia llega hasta la muscularis mucosae, y T1b cuando la misma se extiende a través de la muscularis mucosae. (100)

Esta subdivisión está basada en la posibilidad de que la penetración de la muscularis mucosae, aun cuando el tumor parece limitado a la lámina propia, represente una forma más agresiva del tumor.

Esta controversia no está aún definida.

Respecto al carcinoma in situ (Tis), existe un pronóstico diferente según se trate de un Tis asintomático, focal; o de un Tis difuso sintomático.

La incidencia de progresión a largo plazo durante el seguimiento es del 8% para el primer grupo y de hasta 78% para el segundo. (101)

En los tumores invasores, la distinción entre invasión muscular superficial (T2a) o profunda (T2b), puede presentar dificultades en su interpretación, con diferente reproducibilidad entre patólogos; pero existen hechos clínicos que permiten justificar esta división.

La penetración superficial del músculo detrusor focalizada, está asociada con una menor probabilidad de diseminación metastásica y mayores probabilidades de curación con la cirugía a 5 años cuando es comparada con la infiltración profunda del músculo (80% vs 65%). (102)

Los tumores con invasión profunda de la pared vesical, se asocian con patrones de crecimiento

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

difuso, alto riesgo de metástasis linfáticas o hematógenas y un comportamiento evolutivo más cercano a los tumores con afectación de la grasa peri vesical. (103, 104)

En los Cánceres con invasión de órganos vecinos (T4), la afectación prostática limitada a la mucosa o los ductos prostáticos, tiene un pronóstico más favorable que la afectación del estroma prostático. (105)

Esta situación es similar en la mujer, donde la penetración de solo la pared anterior de la vagina, es de mejor pronóstico respecto a una afectación difusa de la vagina o del útero.

El compromiso de los ganglios linfáticos es un signo de pronóstico ominoso, aunque algunos autores han reportado un pronóstico más favorable, cuando las metástasis son microscópicas y comprometen uno o dos ganglios, con una sobrevida a 5 años del 10 a 15%. (106, 107, 108, 109)

El SWOG 8710 encontró en 10 o más, el número de ganglios que deben ser removidos para presentar un beneficio en la sobrevida de estos pacientes. (110)

Dentro de cada estadio se ha observado una gran heterogeneidad en cuanto a la actividad clínica y la respuesta al tratamiento; esta diversidad puede ser debida a varios factores.

Puede haber error en la estadificación, de modo que se combinen incorrectamente distintas variedades de cáncer dentro de un mismo estadio.

Además, las características moleculares, de difícil identificación histológica, pueden determinar distintas actividades biológicas del tumor.

La estadificación es inferior a la correcta en hasta 30 a 50% de los tumores, que en principio parecían invadir sólo la lámina propia; en estos tumores un punto de preocupación es la fiabilidad y la reproducibilidad para establecer las distinciones entre tumores limitados a la mucosa y los que invaden la lámina propia. (111)

En suma: Los tumores Ta confinados a la mucosa, presentan un excelente pronóstico, con tasas de progresión mínimas.

Los tumores T1, sobre todo si comprometen profundamente la muscularis mucosae y son de alto grado, tienen tasas de recidiva y progresión francamente superiores.

La invasión del músculo detrusor, sobre todo cuando es profunda y difusa, tiene mayor incidencia de metástasis ganglionares y mayor potencial metastásico sistémico.

La heterogeneidad de estos tumores hace que la estadificación histológica aislada, no represente un método totalmente confiable para predecir el comportamiento biológico de esta neoplasia.

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER VESICAL NO INVASOR

La evolución natural del cáncer vesical no invasor se puede correlacionar con distintos factores pronósticos, entre ellos el grado histológico, la profundidad de penetración en la pared vesical, la existencia de invasión vascular o linfática y la presencia de carcinoma in situ.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Nro de tumores
Tamaño tumoral
Grado tumoral
Estadío tumoral
Invasión linfática
Presencia de carcinoma in situ
Citología urinaria
Ploidía celular
Antígeno ABO y Lewis
Marcadores moleculares: p53

Aunque estos indicadores pronósticos están ampliamente reconocidos, algunos tumores parecen tener histología favorable, pero evolucionan en forma agresiva a pesar de la instauración de tratamientos teóricamente curativos; mientras que otros tumores con histología desfavorable son menos agresivos, o al menos más tratables.

El verdadero problema es, como se distinguen los tumores vesicales superficiales que se comportan como "gatos" de los que se comportarán como "tigres". (112)

Los factores pronósticos en el cáncer vesical no invasor se enumeran en la tabla 3

Tabla 3: Factores pronósticos en el Cáncer Vesical no Invasor

FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS

Grado histológico: si bien el grado histológico representa un factor pronóstico en ambos grupos de neoplasias vesicales (no invasoras, o invasoras), es en los tumores superficiales donde adquiere mayor jerarquía, ya que puede ser diferente el tratamiento, el pronóstico, y el seguimiento, en los pacientes con tumores superficiales de bajo grado, respecto a los de alto grado.

El grado histológico es un importante factor pronóstico en relación a la recurrencia y progresión tumoral.

Como ya mencionamos, existe una estrecha relación entre grado tumoral, invasión muscular, progresión tumoral, metástasis y sobrevida. (113, 114, 115, 116)

La mortalidad por progresión tumoral es de 0 a 4% a 10 años en tumores de bajo grado, mientras que, hasta 50% de los tumores T1G3 pueden progresar con invasión muscular.

Estadío patológico: existen diferencias significativas en el pronóstico de los tumores vesicales no invasores cuando están confinados a la mucosa (pTA), en comparación con los tumores que comprometen la lámina propia (pT1) y esta diferencia está bien documentada en cuanto a recurrencia y progresión tumoral.

El riesgo de progresión es de 0 a 4% en tumores Ta y de 27 a 46% en tumores T1 a 3 años. (117)

Respecto a la recurrencia, si bien existen diferencias entre ambos estadíos, la misma no es significativa. En este sentido, el grado histológico, la multicentricidad y el tamaño tumoral tienen mayor relevancia. (118)

La sobrevida a largo plazo es excelente en los tumores pTA siendo de 95% para los grado 1 y 85% para los grado 3. (119)

La sobrevida cáncer específica a 20 años es de 90% para tumores TA y 70% para tumores T1. (120)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Dada la importancia de la invasión o no de la lámina propia como factor pronóstico, algunos autores han propuesto una subdivisión del estadio pT1 en pT1a cuando no hay compromiso de la lámina propia y pT1b cuando hay compromiso.

La lámina propia profunda es rica en vasos linfáticos y esto podría explicar la frecuente progresión e invasión del músculo detrusor en estos tumores, la invasión de la lámina propia tiene valor independientemente del grado histológico para algunos autores. (121)

Esta sub división patológica es controversial, de difícil reproducibilidad entre patólogos y necesita de estudios randomizados para demostrar su utilidad clínica.

Un elemento a tener en cuenta en la estadificación patológica de los tumores vesicales no invasores es que aproximadamente 40% de los tumores pT1 muestran tumor residual en una segunda resección transuretral realizada 2 semanas luego de la resección inicial.

Otro hecho a destacar en la estadificación patológica, es la dificultad de reproducibilidad intra e inter observador, en cuanto al grado y estadio de estos tumores.

En un análisis con 7 patólogos se demostró un alto índice de error en las láminas observadas por el mismo patólogo y entre patólogos diferentes, con discrepancias diagnósticas de hasta 50%.

El error respecto al grado llega al 30%, con tendencia a la sub estadificación y respecto al estadio, se observa error en un 20% con tendencia a la sobre estadificación. (118, 122, 123)

También debemos considerar el valor que pueden representar las zonas normales o patológicas presentes en el área peritumoral o en zonas alejadas de la vejiga.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que toda zona anormal de la mucosa vesical debe ser biopsiada con pinza fría, con el fin de determinar asociación de carcinoma in situ o displasia severa; ya que en tumores Ta-T1 se observa un incremento en la progresión de 8 a 30%, cuando estos tumores asocian displasia moderada a severa en las biopsias vesicales. (113)

Más controversial es el rol de biopsias randomizadas en zonas de vejiga endoscópicamente normales, la incidencia de anomalías en estos casos varía del 0 al 50%. (113, 124, 125)

La tendencia actual parece ser a realizar biopsias randomizadas solamente en pacientes con citología positiva y vejiga de aspecto normal (126)

Las biopsias randomizadas en tumores papilares, no tienen valor significativo en cuanto al seguimiento, y no aportan información adicional en cuanto a grado, estadio y/o número de tumores, que puedan predecir el comportamiento biológico de la neoplasia vesical en estos pacientes. (127)

FACTORES ENDOSCÓPICOS

Multicentricidad: la presencia de dos o más tumores incrementa el índice de recurrencia aproximadamente 2 veces y disminuye el tiempo libre de enfermedad,

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Tamaño tumoral: el tamaño tumoral es un predictor de recurrencia y progresión; el riesgo de progresión aumenta de 9 a 35% en tumores mayores de 5cm.

Tiempo libre de enfermedad: el tiempo libre de enfermedad luego de la primer RTU es también un factor pronóstico, aquellos pacientes que presentan una recurrencia antes de los 3 meses luego de una cirugía, tienen un riesgo de nuevas recurrencias del orden del 70 a 85%. (113, 128, 129)

FACTORES CITOLÓGICOS

Citología urinaria: el diagnóstico de tumores de bajo grado por citología es en general inferior al 30%, en contrapartida en tumores de alto grado es de 60% y en casos de carcinoma in situ la posibilidad de la citología es superior al 90%

La reducción de la adherencia celular en los tumores de alto grado resulta en una gran proporción de células en la orina, detectables por este estudio.

Un lavado vesical y análisis citológico de la orina provee más información que biopsias randomizadas en cuanto a presencia o ausencia de carcinoma in situ. (130)

En casos de radioterapia, poliquimioterapia, inmunoterapia, infección urinaria, litiasis, cirugía previa o cateterismo vesical, las células alteradas por estas situaciones y presentes en la orina pueden ser confundidas con células malignas dando lugar a falsos positivos.

Recordemos también que una vejiga sin tumor, no excluye la existencia de tumores en el tracto urinario superior o en la uretra prostática y en estas situaciones la citología urinaria puede ser de ayuda diagnóstica.

Ploidía celular: los tumores de bajo grado en general son diploides, en tanto los tumores de alto grado son mayormente aneuploides o tetraploides.

Se ha demostrado sobre 229 pacientes con tumores vesicales no invasores, que ningún tumor diploide presentó progresión en la evolución, en tanto si lo hicieron un 35% de los tumores aneuploides. (131)

La evidencia actual es confusa pero la ploidía no parece ser un factor independiente de predicción de progresión superior al grado histológico. (132, 133)

FACTORES MOLECULARES Y BIOLÓGICOS

Antígenos ABO de superficie: las células del epitelio vesical normal presentan antígenos sanguíneos ABO en su superficie y esta característica se mantiene en tumores bien diferenciados.

A medida que las células se vuelven más indiferenciadas pierden la capacidad de secretar proteínas normales, entre ellas los antígenos ABO.

Se ha demostrado que las lesiones infiltrativas en la vejiga surgen en 0 a 16% de los tumores superficiales que preservan los antígenos ABO de superficie y en 75 a 90% de los tumores que pierden estos antígenos y esto parecería ser independiente del grado y del estadio. (134)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Marcadores moleculares y genéticos: los genes diana implicados en la transformación celular y en la progresión tumoral se han dividido en dos categorías, los protooncogenes, que al activarse se caracterizan por una ganancia de funciones y los genes supresores de tumorales que se caracterizan por una pérdida de función. (135)

El gen supresor más estudiado en el cáncer vesical es el p53, este gen se localiza en el cromosoma 17p y sus modificaciones alteran el mecanismo del ciclo celular normal, conduciendo a un crecimiento celular incontrolado y a la tumorigénesis.

El valor del p53 puede ser analizado en 3 áreas, a) como marcador para el diagnóstico de cáncer vesical, b) como factor pronóstico del fracaso terapéutico con BCG y c) como marcador de riesgo de progresión de la enfermedad.

Como marcador diagnóstico, las técnicas de inmuno histoquímica para actividad del p53, no mejoran el diagnóstico de cáncer vesical; y la endoscopia y la citología urinaria siguen siendo los métodos de elección para el diagnóstico de estos tumores. (136)

Como factor de predicción del fracaso de la terapia intravesical con BCG, la inmunorreactividad de la proteína p53 no identifica a los pacientes en los que puede fracasar el tratamiento, sin embargo la detección de hiperreactividad de p53 en las muestras vesicales después del fracaso terapéutico con BCG, se asocia a una elevada tasa de progresión de la enfermedad y muerte, por lo que a estos pacientes se les podría ofrecer tratamientos más agresivos. (137, 138)

Como marcador de la progresión del cáncer de vejiga los datos de la literatura son controversiales en algunos aspectos. Los pacientes con tumores vesicales superficiales con alteraciones del gen p53 parecerían estar expuestos a un riesgo de recurrencia y progresión tumoral mayores, con una menor posibilidad de sobrevida. (139)

Su mayor utilidad parecería corresponder a los pacientes con tumores localmente avanzados, en quienes se podría plantear una quimioterapia coadyuvante a la cirugía.

Existen resultados contradictorios obtenidos con el análisis de la expresión del gen p53, y hay ausencia de consenso respecto su utilidad clínica, como factor pronóstico en los tumores vesicales no invasores.

No todos los estudios realizados han demostrado que estos marcadores moleculares sean factores independientes de predicción, de recurrencia o progresión tumoral. (112)

En suma: El grado histológico y la afectación de la lámina propia constituyen los 2 elementos pronósticos más significativos en cuanto a la recurrencia y progresión tumoral en los tumores vesicales no invasores.

La multicentricidad, el tamaño tumoral, y el tiempo libre de enfermedad, son también indicadores significativos del riesgo de recurrencia de la neoplasia.

La citología urinaria es útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con tumores de alto grado o carcinoma in situ.

No existe consenso, en cuanto a la utilidad de los marcadores moleculares como factores pronóstico independientes, en la predicción de la recurrencia o progresión tumoral.

Vale recordar que las AUA GUIDeLINES 2013 en CVNIM sostienen que la RTU sigue siendo el padrón oro diagnóstico, pronóstico y terapéutico en el CVNIM. (140)

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER VESICAL INVASOR

Desde hace más de 40 años se conoce que el estadio tumoral, es el factor pronóstico más importante en los pacientes con tumores vesicales invasores.

Analizaremos aquí la evidencia actual en cuanto a factores clínicos, anatomopatológicos, genéticos y moleculares.

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS

En un análisis de 531 pacientes sometidos a cistectomía, se estudiaron los factores clínicos y paraclínicos en relación con la evolución de estos pacientes.

Un estadio clínico mayor a T2, edad mayor a 65 años, presencia de síntomas irritativos, tumores de alto grado, existencia de anemia con hemoglobina menor a 12g/dl, creatinina mayor a 1,5mg/dl y la presencia de ureterohidronefrosis fueron indicadores de mal pronóstico en un análisis uni y multivariable. (141)

FACTORES PRONÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En pacientes con tumores confinados al órgano pT2 o pT3a, la presencia de ganglios metastásicos es el factor pronóstico más importante, de hecho la ausencia de metástasis linfáticas hacen que la sobrevida en los estadios pT2 y pT3a sean comparables. (142, 143, 144)

Más controversial es la subdivisión del estadio T2 en T2a y T2b y su significado pronóstico independiente, algunos autores reportan una sobrevida cáncer específica a 5 años de 80% para T2a vs 65% para T2b. (102)

El compromiso ganglionar se observa en un 20 a 30% de los tumores órgano confinados y en 33 a 60% de los tumores extendidos a la grasa perivesical o más allá de la misma. (145, 146, 147, 148)

La sobre vida a 5 años es de 60% vs 7% en pacientes sin y con metástasis ganglionares respectivamente. (149)

El compromiso del estroma prostático es un signo ominoso de pronóstico, estos pacientes fallecen en general de metástasis a distancia y la sobrevida a 5 años no supera el 20%. (145)

FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS Y MOLECULARES

La mayor utilidad de las alteraciones del gen p53 parecería estar en los pacientes con tumores localmente avanzados.

Dado que algunos estudios han demostrado que los pacientes con tumores vesicales con alteraciones del gen p53, están expuestos a un riesgo de recurrencia y progresión más alto, algunos

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

centros ofrecen a estos pacientes una quimioterapia adyuvante a la cirugía. (150)

Otra utilidad del p53 podría ser en la selección de pacientes para protocolos de preservación vesical en tumores invasores. (151)

En suma: Un estadio clínico > T2, presencia de síntomas irritativos severos, tumores de alto grado, edad > a 65 años, presencia de anemia, insuficiencia renal, ureterohidronefrosis, compromiso ganglionar, son factores de mal pronóstico en los tumores vesicales invasores. La alteración del gen p53 podría delimitar un grupo de pacientes de mayor riesgo progresión, que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante con poliquimioterapia.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA NO INVASOR DEL MUSCULO

Aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer vesical se presentan inicialmente con lesiones superficiales, sin invasión del músculo detrusor. Estas lesiones tienen una evolución menos agresiva y por esto se acompañan de un pronóstico más favorable que los pacientes con infiltración muscular.

Si bien las neoplasias superficiales tienen una menor tendencia a la progresión, estas lesiones tienen una gran propensión a recidivar localmente, fenómeno observado antes de los 2 años en el 30 a 80% de los casos tratados inicialmente en forma correcta. (152, 153)

Numerosos estudios fueron realizados con el objetivo de definir los pacientes con mayor riesgo de recidiva o progresión, de modo de permitir, que los mismos fuesen tratados de una manera más agresiva y/o vigilados de una forma más rigurosa.

En la tabla 4 se enumeran factores clásicos que aumentan el riesgo de recurrencia o progresión en estos pacientes luego de la erradicación de la lesión primaria. Deben de considerarse estos factores a la hora de indicar un tratamiento adyuvante luego de una RTU inicial. (19)

Conceptualmente, el tratamiento de las neoplasias superficiales de vejiga, debe estar dirigido a la erradicación de la lesión primaria en todos los pacientes y a prevenir las recurrencias o las progresiones en el grupo de pacientes con mayor riesgo.

Factores de Riesgo	Recurrencia	Progresión
Tamaño >3cm	X4	
Lesiones múltiples	X4	
Recidivas previas (+2)	X3	
Grado histológico	X2	X20
Invasión del corion		X6
TIS		X12
Antígeno ABO	X6	
Ploidía celular	X9	

Tabla 4: factores de riesgo de recurrencia y/o progresión de la Neoplasia Vesical luego del tratamiento inicial (19).

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Los carcinomas transicionales de vejiga constituyen neoplasias con diferente potencial de agresividad, de modo que la estrategia terapéutica en estos casos debe ser individualizada y elaborada en función de las características de la lesión.

Desde el punto de vista práctico, el tratamiento de estos tumores puede ser planeado teniéndose en cuenta tres parámetros fundamentales: el estadio de la lesión, el grado histológico y la asociación con carcinoma in situ.

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Los métodos de erradicación de la lesión primaria incluyen la resección endoscópica transuretral (RTU), cistectomía, radioterapia, quimioterapia, o inmunoterapia tópica, empleo de láser, compresión hidrostática con balón, y terapia fotodinámica.

Los resultados de todos estos métodos avalan a la RTU como el método de elección, para el tratamiento de la lesión primaria en los cánceres vesicales no invasores.

Consideraremos también dentro del tratamiento del tumor primario, las opciones de tratamiento del carcinoma in situ vesical.

RESECCIÓN TRANS-URETRAL DE LOS TUMORES VESICALES (RTU)

Este procedimiento se realiza habitualmente con anestesia regional o general, aunque se han descrito técnicas de RTU en tumores superficiales con anestesia tópica de la uretra e infiltración de la base del tumor con anestesia local. (154)

La palpación bimanual del tumor con tacto rectal, debe realizarse antes de la introducción del rectoscopio con el fin de evaluar la masa tumoral, determinar se es palpable o está adherida a órganos vecinos.

En caso de tumores palpables, el procedimiento debe repetirse luego de completada la RTU con el fin de objetivar la desaparición de la masa palpable.

Es importante una meticulosa endoscopia previo al inicio de la resección, con el fin de determinar el aspecto endoscópico, tamaño, número y topografía de las lesiones tumorales; sobre todo su relación con el cuello vesical y los meatos ureterales.

Debe también identificarse, zonas eritematosas sospechosas de displasia o carcinoma in situ en el área peri tumoral o en zonas alejadas del tumor. Estas zonas deben ser biopsiadas y cauterizadas posteriormente.

La resección de los tumores endoscópicamente de aspecto superficial, debe completarse con biopsias frías del lecho de resección, sobre todo cuando impresionan comprometer más allá de la mucosa vesical.

Como hemos nombrado, los tumores vesicales suelen ser multicéntricos o acompañarse de CIS o displasia, es así que algunos pacientes podrían beneficiarse biopsias randomizadas de vejiga (de las paredes, base y cúpula vesical).

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Las biopsias randomizadas son aún motivo de controversia, pero podrían estar indicadas en: 1) tumores de alto grado (G3), 2) Tis, 3) Citología positiva, 4) mucosa anómala.

Muchos tumores pT1 pueden mostrar tumor residual en una resección del lecho tumoral realizada en 2 semanas luego de la primer RTU. (155) Estudios actuales, evidencian que en un 33% a un 53 % de los pacientes se observa una enfermedad persistente tras la resección de tumores T1 o un error en la estadificación. (156, 157)

Una re - RTU se recomienda en las siguientes situaciones: 1) Si no hay músculo de la muestra después de la resección inicial, 2) Donde permanezcan dudas sobre la resección o la discordancia en la visión endoscópica y la anatomía patológica, 3) Tumores multicentricos y extensos, 4) En los tumores T1 y 5) En todos los tumores de alto grado.

En cuanto a su oportunidad, la mayoría de los autores concluyen que debería ser entre la semana 2 y 8 del postoperatorio. (158, 159, 160)

Se han presentado datos que sugieren que una segunda RTU puede aumentar también la supervivencia libre de recidiva. (161)

CISTECTOMÍA PARCIAL

Esta modalidad terapéutica solo está indicada en situaciones especiales en los tumores vesicales no invasores, como ser: a) la presencia de un tumor papilar localizado en un divertículo vesical (aunque conceptualmente estos tumores deben ser considerados tumores invasores pues presentan mucosa vesical en íntimo contacto con la serosa y los planos perivesicales) y b) tumores extensos, no resecables técnicamente por RTU y que no respondan a la quimio o inmunoterapia intravesical. (19)

RADIOTERAPIA

La radioterapia externa no debe ser empleada en los tumores vesicales superficiales, pues además de no mejorar la supervivencia ni impedir las recidivas, se acompaña de efectos secundarios que comprometen cualquier tratamiento posterior. (162)

TERAPIA INTRAVESICAL

El tratamiento tópico vesical puede erradicar un porcentaje variable de tumores superficiales, por lo que puede estar indicado en el caso de lesiones de difícil resección endoscópica por su topografía o por la anatomía del paciente y en tumores papilares múltiples, difusos en toda la vejiga.

Sin lugar a dudas, el uso más difundido de la terapia tópica vesical no es la erradicación del tumor primario sino la prevención de las recurrencias tumorales luego de la RTU.

LÁSER

El uso de láser en estos tumores presenta resultados alentadores, aunque no supera a la RTU en eficacia y si en costos.

La utilización de láser puede ser hecha con anestesia tópica local y no requiere el uso de sonda vesical posterior a la cirugía, pues no hay sangrado.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Con el uso de láser Nd: YAG, la coagulación térmica consigue una penetración de 3 a 5mm, cuando se utiliza este láser sin contacto en un ambiente líquido, más una vaporización se consigue una necrosis coagulada.

La potencia de 35 w durante 3 segundos se considera ideal para el tratamiento de tumores superficiales de vejiga con láser Nd: YAG, ya que en estas condiciones la temperatura en la pared externa vesical no supera los 60 grados y con ello se evita el riesgo de lesionar órganos adyacentes. (163)

El láser de argón por su limitada profundidad de penetración, ha sido restringido para su uso en tumores papilares menores de 1 cm.

Los pacientes que podrían ser candidatos a tratamiento mediante láser, son aquellos que presentan tumores papilares recidivantes de bajo grado.

La localización cercana a los meatos ureterales o en el interior de un divertículo, no imposibilitan el tratamiento con láser.

Las mayores limitaciones del láser en el tratamiento de las neoplasias no invasoras, además de los costos, son la incapacidad de erradicar tumores mayores de 2cm y las dificultades para el análisis histológico del material tumoral. Esto último hace que las primeras lesiones vesicales diagnosticadas no deban ser tratadas con láser sin al menos confirmar antes, la histología y el grado tumoral.

Además, la perforación vesical es un riesgo real con esta técnica. (164, 165)

TRATAMIENTO CON TERAPIA FOTO-DINÁMICA

Para la sensibilización foto química y la muerte celular son necesarios tres componentes: un sensibilizador, luz y oxígeno. (166)

La energía liberada tras la fototerapia y la profundidad del efecto en el tejido iluminado están relacionadas con la longitud de onda de la luz y las características de absorción del fotosensibilizador.

Tras ser excitado por la exposición luminosa, el fotosensibilizador reacciona con el oxígeno molecular para formar radicales libres y oxígeno libre activo; ambos citotóxicos. (167)

El sensibilizador más ampliamente utilizado es el fotofirín.

La terapia fotodinámica de la vejiga se realiza mediante la administración de un fotosensibilizador, seguida de la iluminación de toda la vejiga; se diseña para requerir una única aplicación.

Los tumores grandes con áreas hipóxicas, son resistentes a la terapia fotodinámica.

El fotofirín se administra 2 o 3 días antes de la iluminación para que los tejidos normales puedan eliminar el fotosensibilizador, para aumentar la proporción del fotosensibilizador localizado en el tumor respecto al tejido normal y para reducir los efectos tóxicos sobre la vejiga.

La activación de fotosensibilizador se consigue mediante la iluminación vesical con láser.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Se introduce una fibra óptica a través de un cistoscopio estándar y se centra en la vejiga bajo control ecográfico, aunque es posible observar la distribución de la luz en forma directa.

Los tratamientos fotodinámicos suelen llevarse a cabo en el quirófano bajo anestesia general o regional con el fin de reducir al mínimo el movimiento del paciente y mantener una distribución luminosa uniforme.

Cuando el volumen de la vejiga es pequeño, se reducen al mínimo los efectos sobre el músculo vesical y la fibrosis e irritabilidad consiguientes.

Después de la terapia fotodinámica se suele colocar una sonda Foley para dejar la vejiga en reposo.

Los síntomas de irritación vesical parecen alcanzar su máximo el segundo día después del procedimiento y se alivian con medicamentos espasmolíticos y anestésicos tópicos.

Se advierte a los pacientes la necesidad de evitar la exposición solar durante las 8 semanas posteriores al tratamiento para evitar quemaduras solares, que pueden ser intensas. (168)

Los pacientes portadores de CIS tratados por otros métodos, presentan una respuesta global del 66%, dichos pacientes suelen ser refractarios a la terapia convencional, por lo que pueden ser candidatos a un único tratamiento de terapia fotodinámica.

En casos de tumores papilares, los pacientes pueden tener indicación de este tratamiento después del fracaso de las terapias convencionales.

En el único estudio prospectivo y aleatorizado disponible, el 33% de los pacientes tratados con terapia fotodinámica tuvo recurrencia tras una mediana de 13 meses, mientras que el 83% de los pacientes tratados con resección mostró recurrencia al cabo de tres meses. (169)

Los efectos adversos también son importantes, la mayoría de los pacientes muestran síntomas irritativos intensos durante la micción después del tratamiento, que puede durar varias semanas.

En 20% de los casos aparece sensibilidad dérmica con quemaduras solares, 16% de los pacientes han encontrado una pérdida del volumen vesical de al menos el 50% e incluso puede llegar a ser necesaria una cistectomía de rescate para el tratamiento de una fibrosis vesical.

En la actualidad, las investigaciones sobre el tratamiento fotodinámico están orientadas hacia la búsqueda de sensibilizadores que muestren un índice terapéutico mejor, es decir cuya captación por parte del tejido tumoral sea más selectiva, que produzcan más especies reactivas citotóxicas tras la exposición a la luz y que tengan mayor penetración en los tejidos.

Los fotosensibilizadores de nueva generación producen una menor sensibilización cutánea y alcanzan una captación más alta por el tejido tumoral y una eliminación más rápida por parte del tejido normal.

Si bien se han observado respuestas significativas en pacientes resistentes a los tratamientos

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

intravesicales estándar, la terapia fotodinámica es un área de investigación en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga.

CISTECTOMÍA EN TUMORES NO INVASORES

Los tumores de alto riesgo de progresión (pT1 de alto grado, con CIS, múltiples, recurrentes o extensos y sobre todo los que "fracasan" al tratamiento con BCG) son un desafío para el urólogo.

Es así que a los tratamientos ya mencionados para los CVNIM, debemos sumar la cistectomía "temprana" como la ha llamado la literatura europea u oportuna según otros autores.

Su mayor porcentaje de curación comprobado debe compararse con la morbi mortalidad de la cistectomía que podría ser un exceso en algunos casos.

Varios estudios han demostrado que la cistectomía radical podría ser un tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo. (170, 171, 172)

En un trabajo retrospectivo, se analizaron 95 cistectomías radicales, 50 musculo infiltrante (33 detectados en la RTU previo a la cirugía y 17 en la pieza) y 45 tumores no musculo infiltrante.

La sobrevida a 5 años fue de 90% para los pacientes con tumores no musculo invasores versus 50% aproximadamente para los infiltrantes. (173)

Sin embargo, otros trabajos no muestran diferencias significativas entre la cistectomía vs el tratamiento conservador (RTU mas BCG) en los T1 de alto grado. (174)

Algunos estudios actuales evidencian que la cistectomía tiene resultados similares al tratamiento conservador cuando este es correctamente realizado. En una serie de 150 pacientes con tumores T1 de alto grado, se realizaron 57 cistectomías y los restantes 93 pacientes, se realizó RTU mas tratamiento complementario, no arrojando diferencias en sobrevida entre ambos grupos con un seguimiento a 3.7 años. (175)

Estudios similares no mostraron diferencias de sobrevida a 5 años. (176)

En los CVNIM de alto riesgo, antes de decidir una cistectomía precoz, quizás deberíamos considerar :

1) que probabilidades tiene un paciente de fallecer por un tumor de estas características ? según la literatura estas probabilidades son similares realicemos o no la cistectomía siempre y cuando el paciente responda a algún tipo de tratamiento adyuvante y el tumor se mantenga sin invadir el músculo detrusor.

2) Es la cistectomía precoz más eficaz que el tratamiento conservador? Si vemos lo analizado, la mayor ventaja de la cistectomía precoz estaría en los pacientes que progresan a tumores musculo invasores.

3) Las derivaciones ortotópicas son similares funcionalmente a la vejiga nativa? Lamentablemente la mejor sustitución vesical está aún por venir, todas las derivaciones urinarias presentan

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

mayor comorbilidad que una vejiga nativa.

Algunos autores recomiendan considerar la cistectomía en CVNIM de alto riesgo, en casos de: lesiones T1 G3 mayores a 3cm, lesiones T1G3 asociadas a Tis y multifocales, lesiones T1 G3 recidivantes, falla precoz del BCG

Debido al bajo número de pacientes y la falta de estudios aleatorizados y con un seguimiento más prolongado, no podemos concluir que tratamiento es mejor, siendo la elección terapéutica en última instancia un proceso seleccionado a cada paciente.

En suma: la RTU es el padrón oro para el tratamiento del CVNIM.

Las biopsia aleatorias podrían estar indicadas en tumores únicos de alto grado con citología positiva para descartar Tis asociado. La re-RTU a las 4-6 semanas es un excelente método re-estadificador en los tumores T1 y/o de Alto Grado. La cistectomía parcial o las terapias intravesicales para tratamiento primario de estos tumores, tienen indicaciones excepcionales.

La RT no tiene indicación en el CVNIM. La Cistectomía Radical en los tumores no invasores del músculo de alto riesgo de progresión es un gran desafío para el urólogo.

Las nuevas tecnologías como el Laser o la Terapia Fotodinámica pueden tener un lugar como tratamiento alternativo de segunda línea en casos seleccionados.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA IN SITU (TIS)(CIS)

Desde el punto de vista clínico parecen existir tres tipos de Tis.

El Tis asintomático, incidental, que es en general descubierto casualmente a través de una citología urinaria en pacientes sin síntomas urinarios.

Estos casos se asocian frecuentemente a exposición de agentes carcinogénicos y se acompaña en la mayoría de las veces de lesiones diseminadas en la vejiga que tienen tendencia a la progresión y a la infiltración en sólo un 8% de los casos. (177)

El Tis sintomático no asociado a tumores vesicales; este tumor se identifica en aproximadamente 25% de los hombres con cistitis abacteriana que se presentan con disuria, urgencia y hematuria persistente sin una causa aparente.

En general las lesiones son extensas y difusas en la vejiga y tienen tendencia a evolucionar a tumores infiltrativos en casi el 80% de los pacientes. (178)

Por último, el Tis asociado a tumores vesicales, 40 a 70% de los pacientes con tumor de vejiga de alto grado asocian carcinoma in situ, identificado a través de biopsias en ocasiones en zonas aparentemente normales o más frecuentemente en zonas hiperémicas o sospechosas, desde el punto de vista endoscópico.

Este hallazgo confiere un peor pronóstico a estos pacientes ya que más del 80% de los mismos tienen tendencia a infiltrar el músculo detrusor. (179, 180, 181)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

El tratamiento de los pacientes con Tis asintomático incidental puede ser hecho a través de RTU de las lesiones, cuando estas fueran focales y visibles.

Estos pacientes deben ser seguidos cuidadosamente con citología urinaria y endoscopia y si los controles revelasen una citología urinaria positiva, debe instituirse quimioterapia endovesical, de preferencia con BCG.

Los pacientes con Tis sintomático no asociado a tumores vesicales, presentan en general lesiones difusas, por lo que la resección transuretral de las mismas muchas veces no es posible.

En estos casos, los pacientes deben ser tratados con quimioterapia intravesical, preferentemente con BCG, que parecería ser la droga que muestra mejor índice de respuestas.

Cuando el carcinoma in situ se asocia a tumores vesicales superficiales TA o T1, la quimioterapia intravesical debe ser realizada 3 a 4 semanas luego de la RTU del tumor primario vesical.

Debemos destacar que aún en pacientes con una respuesta inicial completa, existe casi 50% de posibilidades de recurrencia del carcinoma in situ. Por esto, el seguimiento debe ser cuidadoso, con examen citológico y endoscopia en todos estos pacientes.

La persistencia de carcinoma in situ luego de un tratamiento con BCG intravesical, podría justificar incluso la realización de una cistoprostatectomía radical en función de la falta de alternativas terapéuticas eficaces y los elevados índices de recurrencia y progresión de la neoplasia vesical.

Esta misma orientación debe tenerse en tumores superficiales asociado a carcinoma in situ de la uretra prostática, ya que estos pacientes suelen tener una evolución más precaria y los agentes tópicos aplicados en la vejiga no siempre actúan en forma eficiente en el epitelio de la uretra o de la próstata.

No hay consenso en base a que tratamiento debe realizarse, conservador (instilaciones de BCG) o terapia agresiva (cistectomía) y faltan ensayos aleatorios que comparen ambas alternativas.

Las tasas de sobrevida son excelentes para la cistectomía pero se están sobretratando un 40% de los pacientes aproximadamente. (182)

Un 70 a 90% de los pacientes con CIS tratados con BCG tienen respuesta inicial completa, pero hasta un 50% podría presentar recurrencia, que puede ser con invasión muscular o hasta extravescical. (183)

Un meta-análisis de ensayos clínicos concluye que la BCG es mejor que la quimioterapia (mitomicina, epirubicina, o adriamicina) en pacientes con CIS. (184)

En los pacientes que presentan carcinoma in situ acompañando a tumores vesicales infiltrantes T2-T4 la neoplasia tiende a tener un comportamiento bastante agresivo de modo que la cistoprostatectomía radical debe ser indicada de inmediato.

El carcinoma in situ de vejiga no responde a radioterapia y no existe hasta el momento estudios

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

que demuestren beneficios terapéuticos con quimioterapia o inmunoterapia endovesical pero no mediante radioterapia o quimioterapia sistémica. (180, 185)

En suma: el Tis asociado a tumores uroteliales de alto grado constituye un tumor de alto riesgo de progresión y recidiva.

El tratamiento mas eficiente para el Tis es la instilación intravesical de BCG. La falla al tratamiento intravesical, obliga a considerar la cistectomía como una opción en estos tumores.

FACTORES PRONÓSTICOS DE RECIDIVA Y PROGRESIÓN LUEGO DE LA RTU

Es de fundamental importancia pronóstica clasificar los pacientes en grupos de riesgo de progresión y recidiva. Varias variables permiten dicha clasificación en bajo, intermedio y alto riesgo. Algunas de las Clasificaciones más usadas se ilustran en la Tabla 5.

	Bajo Riesgo	Riesgo intermedio	Alto Riesgo
EAU	Bajo riesgo de recurrencia (score de recurrencia de la EORTC=0) y bajo riesgo de progresión (score de progresión de EORTC=0) ej Ta G1-2	Riesgo de recurrencia intermedio (score de recurrencia de la EORTC=1-9) o alto (score de recurrencia de EORTC=10-17) y riesgo intermedio de progresión (score de progresión de EORTC=2-6) ej Ta G2 multifocal y T1 G2 único	Alto riesgo de progresión (score de progresión de la EORTC=7-23) ej T1 G2 multifocal, Ta-T1 G3 y CIS
FICBT	Ta de bajo riesgo	Ta de bajo grado con alto riesgo de recurrencia o Ta de bajo grado recurrente	Ta de alto grado Todos los T1 y CIS
NCCN	Ta de bajo grado	Ta de alto grado	Todos T1 (CIS es considerado de forma separada)
AUA	Ta de bajo grado pequeño	Ta de bajo grado multifocal y/o voluminoso Alto riesgo de recurrencia, bajo riesgo de progresión	Ta de alto grado, todos los T1 y CIS
IBCG	Ta de bajo grado solitario y primario	Tumores de bajo grado múltiples o recurrentes	Cualquier T1 y/o G3 y/o CIS

Tabla 5: Sistemas de clasificación de factores pronósticos en CVNIM.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

El sistema de puntuación de la EORTC, está basado en los seis factores clínicos y anatomopatológicos más importantes:

- 1) Número de tumores
- 2) Tamaño del tumor
- 3) Frecuencia de recidiva anterior
- 4) Estadío T
- 5) Presencia de un CIS concomitante
- 6) Grado del tumor

El sistema europeo es probablemente el más completo, pero también es el más complejo para la práctica clínica diaria.

El sistema de clasificación americano si bien considera menos variables, es más simple para su uso. (186)

Otro factor de riesgo muy importante es la respuesta al tratamiento intravesical con BCG o la quimioterapia, de fundamental importancia pronostica en vista a la progresión tumoral y la muerte por cáncer de vejiga.

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con respuesta completa finalmente podrían progresar a enfermedad músculo invasora, en comparación con el 66% de los no respondedores. (187)

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA O PROGRESIÓN DE LA NEOPLASIA: TERAPIAS INTRAVESICALES

Los objetivos fundamentales de las terapias intravesicales son evitar la recurrencia de la enfermedad o su progresión.

Cuando basados en los parámetros de riesgo enumerados en la Tabla 5, decidimos indicar un tratamiento intravesical adyuvante a la RTU, no podemos pasar por alto la toxicidad, efectos secundarios y costos de estos tratamientos, fundamentalmente con el uso de BCG.

Recordemos que 90% de los pacientes tratados con BCG refieren disuria y polaquiuria, 24% presentan fiebre, 18% mal estar general, 10% náuseas y hasta 6% de los mismos pueden requerir un tratamiento antituberculoso. (188, 189, 190)

El uso profiláctico en pacientes con factores de riesgo, suele ser la indicación más frecuente de la terapia intravesical, ya sea inmunoterapia (BCG, Interferón, Interleucina, Allium, Sativum), quimioterapia (Tiotepa, Adriamicina, Mitomicina C, Espirubicina) o la combinación de ambas modalidades terapéuticas.

Las dosis y concentraciones de los fármacos son importantes factores que pueden determinar el éxito o fracaso de los tratamientos, al respecto no hay unanimidad en los autores y las experiencias son dispares.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

El tiempo ideal de exposición de la vejiga a los agentes administrados es motivo de controversia y su elección ha sido empírica.

La terapia intravesical actúa probablemente sólo contra las células en división, por lo que es necesario repetir la administración para conseguir una respuesta.

Otro factor a tener en cuenta es el intervalo entre la RTU y el inicio de la terapia intravesical.

Las terapias intravesicales pueden reducir la incidencia de las recurrencias a corto plazo, pero los resultados a largo plazo no han sido tan exitosos.

No hay datos confiables y reproducibles que indiquen que esta forma de tratamiento reduce significativamente la progresión tumoral a largo plazo y existen diferencias al respecto entre los distintos autores. (191)

Sarodsy describe 3 tipos de terapia intravesical: complementaria, profiláctica y terapéutica. (192)

La terapia complementaria consiste en utilizar un agente como tratamiento único tras la resección de completa del tumor, con el fin de evitar la implantación de células tumorales y la posterior recurrencia.

El uso profiláctico abarca la administración repetida del fármaco tras la resección completa del tumor para tratar de prevenir la recurrencia de novo.

El empleo terapéutico significa la administración repetida del fármaco con la intención de tratar la enfermedad residual no extirpada, ya sea un carcinoma in situ o un tumor papilar.

Dada la capacidad de recidivar o progresar que tienen los tumores vesicales, siempre debemos discutir con los pacientes la eventual indicación de un tratamiento adyuvante.

QUIMIOTERAPIA

En tumores vesicales con riesgo de recidiva, puede estar indicada la instilación intravesical postoperatoria inmediata de un agente quimioterápico con la finalidad de disminuir dicho riesgo tumoral.

Epirrubicina: la epirrubicina es un derivado de la doxorubicina, el mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ADN con inhibición ulterior de la síntesis proteica, pero su perfil de toxicidad es más favorable que el de la doxorubicina.

Las series controladas prospectivas han demostrado que esta droga puede reducir notablemente la recurrencia tumoral, incluso después de una sola dosis tras la RTU. (193)

La dosis varía entre 50 y 80 mg/ml con una concentración de 1-1,6 mg/ml.

La instilación se inicia una o dos semanas después de la RTU y se realiza semanalmente durante 8 semanas y después mensualmente hasta completar 1 año de tratamiento. (194)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Los índices de respuesta completa tras un seguimiento de 35 meses se sitúan en torno al 60%. (195)

Tiotepa: la tiotepa es un compuesto alquilante que provoca la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos, sin especificar por el ciclo celular.

La dosis oscila entre 30 y 60mg de tiotepa diluida en 30-60ml de agua.

La instilación se realiza semanalmente durante 4 a 8 semanas y se administran habitualmente dosis mensuales de mantenimiento hasta cumplir el año.

Los resultados a largo plazo con esta droga no son alentadores. (196)

La complicación más importante de esta droga es la mielosupresión que puede verse en hasta 20% de los pacientes y si bien las muertes secundarias a este tratamiento son raras, se han publicado algunos casos. (197, 198)

Adriamicina: la adriamicina (doxorubicina) es un antibiótico antracíclico que actúa como fármaco antineoplásico, uniéndose a los pares de bases del ADN para interrumpir su replicación e inhibir la síntesis proteica.

Su efecto más tóxico se observa durante la fase S del ciclo celular.

La dosis utilizada varía entre 30 y 100 mg, con una concentración de 1 mg/ml y se administra normalmente en forma semanal durante 6 semanas.

Los programas de mantenimiento son variables y se han descrito administraciones mensuales durante 2 años.

Aunque es claro que puede reducir la recurrencia tumoral, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que no consigue ninguna mejoría en lo referente a la progresión tumoral o a la supervivencia. (199)

Los efectos secundarios y la toxicidad son infrecuentes.

Mitomicina C: la mitomicina-C es un agente alquilante cuyo mecanismo de acción no está del todo claro, los datos indican que actúa uniéndose al ADN para inhibir su síntesis y romper a hebra.

La dosis varía entre 20 y 60 mg diluidos en agua con una concentración de 0,5 –a 2 mg/ml y suele administrarse semanalmente durante 8 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de 1 año.

Se ha investigado también el papel profiláctico de una sola dosis de mitomicina-C (40mg) tras la RTU.

Tanto la instilación única como las instilaciones reiteradas, reducen las tasas de recurrencia pero ninguno de los dos tratamientos obtiene beneficio alguno sobre las tasas de progresión. (200, 201)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Los efectos locales más comunes son la disuria y la polaquiuria.

En los últimos 10 años, se publicaron múltiples Ensayos Clínicos y Meta Análisis que contribuyeron a definir mejor el rol de la quimioterapia adyuvante en el CVNIM, la droga y el esquema terapéutico a seguir.

En un meta análisis de siete ensayos aleatorizados (1.476 pacientes con una mediana de seguimiento de 3,4 años), una instilación inmediata de quimioterapia después de la RTU disminuyó las posibilidades de recidiva en un 39 %. (202)

La quimioterapia podría ejercer su efecto mediante la destrucción de las células tumorales circulantes inmediatamente después de la RTU, o por un efecto ablativo (quimiorresección) de las células tumorales residuales en el lugar de la resección. (203, 204)

Una eficacia similar se informó en dos estudios más recientes. (205, 206)

La instilación inmediata de quimioterapia postoperatoria debe omitirse en caso de sospecha de perforación intra o extraperitoneal y hematuria que requiera lavado vesical debiendo siempre controlarse el libre flujo de la sonda vesical post aplicación. (207)

La modalidad de quimioterapia más utilizada en la actualidad con Mit-C es la instilación post operatoria inmediata, sin embargo existen algunos conceptos que deben recordarse antes de indicar este tratamiento:

- 1) existen pocos pacientes de bajo riesgo tratados con RTU ± Mit C. en los trabajos de buen nivel de evidencia.
- 2) existen algunos problemas en la clínica diaria con el uso de Mit C: son pocas las indicaciones reales, es un método de aplicación no siempre práctico, su indicación se realiza sin identificación del riesgo por histología y el número de pacientes a tratar para obtener un beneficio no es despreciable (NPT 9).
- 3) La quimioterapia intravesical no disminuye el riesgo de progresión tumoral, su efecto puede verse solamente sobre el riesgo de recidiva
- 4) No es necesario mantenimiento cuando se usa Mit C.

En suma: la quimioterapia intravesical en cualquiera de sus modalidades es inferior a la inmunoterapia con BCG. La quimioterapia no está demostrado que disminuya el riesgo de progresión, si podría disminuir el riesgo de recidiva y esto puede verse con un esquema de dosis única post operatoria inmediata (Mit-C, Epirrubicina) o con esquemas de inducción y mantenimiento (Doxorrubicina, Epirrubicina, Tiotepa).

Sus efectos secundarios son en general, inferiores al BCG.

INMUNOTERAPIA (BCG – BACILO DE CALMETTE – GUERIN)

El mecanismo de acción del BCG es probablemente mixto, causando descamación local del urotelio y estimulando mecanismos inmunológicos contra el tumor.

Esto parece ocurrir a través de la movilización de linfocitos T y macrófagos hacia el tumor, que son capaces de producir factores citolíticos contra las células neoplásicas. (208)

Existen distintas cepas del Bacilo de Calmette-Guerin, dependiendo del laboratorio que las produzca. Los ensayos clínicos han demostrado actividad clínica significativa en las neoplasias no invasoras de vejiga en todas las cepas.

La inmunoterapia con BCG supera a la quimioterapia como tratamiento del carcinoma in situ y además, proporciona una protección a largo plazo contra la recurrencia tumoral.

En la mayoría de las series, la tasa de respuestas a la inmunoterapia con BCG, es mayor que la de la quimioterapia, y los trabajos sobre profilaxis demuestran que el BCG consigue una mayor reducción de la recurrencia tumoral.

El efecto del BCG es de larga duración y también se ha descrito que disminuye la progresión y la mortalidad aunque esto no es observado en todos los trabajos.

Los estudios publicados han demostrado que el BCG aventaja a la quimioterapia con tiotepa, doxorubicina o mitomicina en los ensayos clínicos y las investigaciones realizadas en laboratorio han hallado indicios de superioridad del BCG sobre otras inmunoterapias alternativas. (209, 210, 211, 212, 213)

No obstante, los pacientes están expuestos de por vida al riesgo de sufrir recurrencias y progresión tumoral.

La mayoría de las progresiones se observan en los 24 meses posteriores al diagnóstico.

En los tumores en estadio pT1, la evolución es imprevisible, refiriéndose tasas de progresión de 30% cuando invaden la lámina propia y de hasta 70% si asocian un grado tumoral 3. (188, 214, 215)

Dado que la RTU puede erradicar la lesión existente, (pero no prevenir la recurrencia o la progresión tumoral) y el urotelio que produce tumores de alto grado y estadio, generarán neoplasias más agresivas, puede estar justificado el uso de terapias intravesicales para disminuir los índices de recurrencia y eventualmente de progresión de los tumores pT1, sobre todo si son de alto grado.

En las múltiples series publicadas hace 10 años, los índices de recurrencia luego de la terapia con BCG variaban del 10 al 70% y los índices de progresión se situaban entre 7 y 54%. (216, 217, 218)

El análisis de la bibliografía permitía afirmar que estaría justificado administrar un segundo ciclo de BCG después de una respuesta inicial completa y también estaría indicada la administración de un nuevo ciclo en aquellos pacientes que respondieron inicialmente a la droga, con recidiva posterior. (219)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

La terapia de mantenimiento con BCG mensual por períodos de 6 a 12 meses arroja resultados variables en distintas series, algunos trabajos mostraron que la terapia de mantenimiento no reduce la progresión tumoral y que los pacientes que responden a un ciclo de inducción con el BCG, no se benefician con una pauta de mantenimiento. (220, 221) En otros grupos en cambio, la terapia de mantenimiento logró mejorar el control de la enfermedad. (222)

El análisis de la literatura en los últimos 10 años ha permitido aclarar algunos conceptos y fijar pautas más concretas. Muchas de las publicaciones analizadas en la edición anterior de este libro fueron incluidas en los meta-análisis actuales.

No hay duda de que el BCG es un tratamiento adyuvante de comprobada eficacia en el cáncer de vejiga no invasor. Varios estudios actuales han confirmado que el BCG tras la RTU es superior a RTU sola o RTU mas quimioterapia para la prevención de la recurrencia de los tumores no músculo-invasivos. (223, 224, 225, 226, 227, 228, 229)

Logra reducir la progresión, efecto que no logra la quimioterapia, dos meta-análisis confirmaron este beneficio del BCG. (230, 231)

Sin embargo, BCG produce más efectos secundarios que la quimioterapia lo cual podría ser el justificativo de usar la quimioterapia para prevenir las recurrencias. (232)

Respecto a la necesidad o no de continuar con mantenimiento de BCG luego del tratamiento inicial, un meta-análisis realizado por la EORTC-GUCG evaluó los datos de 4.863 pacientes inscritos en 24 ensayos controlados.

Los resultados fueron de una reducción del 27% de la progresión con el tratamiento de mantenimiento ($p = 0,0001$). Al menos 1 año de mantenimiento se requiere para obtener la superioridad de la vacuna BCG sobre Mitomicina C en la prevención de la recurrencia o progresión. (233, 234, 235)

En un ensayo clínico de la EORTC en base a 1355 pacientes, se demostró que cuando se aplica el BCG durante 3 años, la tasa de recurrencia se reduce para los pacientes de alto riesgo en comparación con aplicaciones de 1 año, pero este beneficio, no se observa en los pacientes de riesgo intermedio.

Por lo tanto, el beneficio de los dos años adicionales de mantenimiento en los pacientes de alto riesgo se debe valorar frente a sus costos y efectos secundarios.

Debemos tener presente que las terapias de mantenimiento aumentan los efectos nocivos del BCG y que un 35% de los pacientes abandonan los tratamientos prolongados debido a la toxicidad del mismo. (236)

Si bien las tasas de respuesta con dosis bajas pueden ser similares a las observadas con dosis mayores, los efectos secundarios disminuyen en forma notable. (237)

En un análisis sobre 500 pacientes con dosis de 81 o 27 mg de cepa Connaught, no se encontraron diferencias en las tasas de recurrencia o progresión en los tumores uroteliales, sin embargo la pauta dosis baja fue menos efectiva en cuanto a las recurrencias en los pacientes con Tis. (238)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Toxicidad de la BCG:

El tratamiento con BCG intravesical se asocia con más efectos secundarios en comparación con la quimioterapia intravesical.

Efectos secundarios graves solo se encuentran en <5% de los pacientes y pueden ser tratados eficazmente en casi todos los casos. Las complicaciones mayores pueden aparecer tras la absorción sistémica del fármaco. (239, 240)

Contraindicaciones de BCG :

El uso de esta droga, no es recomendable en las siguientes situaciones:

1) durante las primeras 2 semanas después de la RTU, 2) en pacientes con hematuria macroscópica, 3) en pacientes con infección urinaria.

En Suma: El BCG es superior a cualquier quimioterapia intravesical en la profilaxis de la recidiva y/o progresión del CVNIM, pero también presenta más efectos secundarios.

Los mejores resultados se observan respecto a las recidivas tumorales, el beneficio en cuanto a la progresión es menos evidente.

Aunque algunas series han encontrado una disminución en la recurrencia y en la progresión de los tumores uroteliales pT1, este efecto es transitorio y más de la mitad de los tumores pT1 tratados con BCG recidivarán y progresarán al cabo del tiempo. La mayoría de las progresiones ocurren en los 2 años siguientes al diagnóstico inicial del CV.

El mantenimiento con BCG podría estar indicado en pacientes con tumores de alto grado, pero debe balancearse el riesgo-beneficio de los efectos secundarios y los costos.

Si bien los efectos secundarios severos se ven en un 5%, el 90% de los pacientes tratados refiere algún efecto secundario intra tratamiento y 1/3 abandona los tratamientos de mantenimiento por intolerancia al BCG.

Falla del Tratamiento con BCG: Intentaremos definir las distintas situaciones que pueden llevar a considerar una falla en el tratamiento con BCG.

La importancia de estas diferenciaciones, es que las alternativas terapéuticas pueden ser diferentes en cada caso.

Frente a una falla del tratamiento con BCG podemos considerar 4 situaciones particulares (241, 242)

1) Falla por Refratariedad: en esta situación se incluyen aquellos tumores que no logran estar libres de enfermedad luego de 6 meses del tratamiento inicial con BCG, es la enfermedad que no logra mejoría e incluso progresa en grado o estadio. En estos casos es poco probable la respuesta a un nuevo intento de tratamiento con BCG en cualquier dosis o esquema.

2) Falla por Resistencia: aquí la persistencia o progresión luego de los 3 meses de un ciclo de inducción se presenta en menor grado o estadio y puede intentarse un segundo ciclo de BCG.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

3) Falla por Recidiva: aquí el tumor recurre luego de un período libre de enfermedad mayor a 6 meses. Es la forma más frecuente de falla del BCG y hablamos de recidiva precoz cuando es entre los 6 y 12 meses, intermedia cuando los es entre los 12 y 24 meses y recidiva tardía cuando ocurre luego de 24 meses libre de enfermedad. Puede tratarse con un nuevo ciclo de BCG.

4) Falla por Intolerancia: en este caso, los efectos secundarios de la droga obligan a discontinuar el tratamiento, sin poder completar el esquema previsto. En estos casos las alternativas pueden ser un esquema de menor dosis o tratamientos intravesicales alternativos al BCG.

TRATAMIENTO DEL TUMOR REFRACTARIO AL BCG

Se define esta situación como el hallazgo de un tumor músculo invasor post tratamiento con BCG o un tumor de alto grado no invasor o CIS presente antes de los 3 meses de BCG.

Estos pacientes tienen poca posibilidad de respuesta a un nuevo ciclo de BCG por lo cual la cistectomía radical es la opción preferida en algunos centros.

Otras opciones ante la falla al BCG son un segundo intento con BCG, BCG asociado a Interferón Alfa 2 Beta o Quimioterapia con Docetaxel y/o Gencitabina. (243)

Cistectomía:

La clave para indicar una cistectomía en estos pacientes, parece ser identificar aquellos pacientes que en esta situación tienen mayores probabilidades de progresión y muerte por cáncer, ya que la cistectomía inmediata tiene una sobrevida a 5 años cercana al 90% , mientras que la cistectomía en diferido tiene una sobrevida de 60%.

Los pacientes con tumores refractarios al BCG se benefician mayormente de una cirugía radical cuando esta se realiza antes del compromiso del musculo detrusor, la sobrevida a 5 y 10 años para los tumores sin compromiso muscular es de 80% y 60% respectivamente, en tanto que para tumores que evidencian compromiso muscular en la pieza de cistectomía es de 70 % y 40% respectivamente.

Cuando hacer la cistectomía? El estudio de Herr demostró que la sobrevida a 15 años es cercana al 90% cuando la cirugía radical se realiza antes de los 2 años de la falla del BCG, pero desciende al 60% cuando se hace la cistectomía luego de los 2 años. Por lo tanto la ventana ideal para intentar algo luego de la falla del BCG son 2 años.

Como resumen podríamos decir que:

1) la Cistectomía ante falla del BCG debe hacerse antes de 6 meses en casos de tumores G3 asociados a Cis,

2) si fallan tratamientos de quimioterapia intravesical, la cirugía debe hacerse antes de que se haga invasor y antes de los 2 años de la falla inicial al BCG. (244)

Inmunoterapia:

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Un estudio multicéntrico prospectivo publicado en 2006, evaluó mas de mil pacientes tratados con BCG e Interferón, encontraron que en pacientes con una falla previa del BCG, la tasa de respuesta inicial completa fue de 75%, 50% se mantenían libre de recaída a los 2 años y el 45% a los 3 años. (245) Los mejores resultados se obtienen cuando la falla al BCG es una recidiva tardía y los peores resultados se observan en pacientes con más de una falla al BCG previa.

Quimioterapia:

Gencitabina: un meta-análisis reciente, confirmó el rol de la gencitabina intravesical en el CVNIM, comparado con el BCG, esta droga mostró similares efectos en pacientes de riesgo intermedio y un efecto superior en casos de falla del BCG. (245) Con la asociación de Gencitabina + Docetaxel puede lograrse una mediana libre de recidiva de 14 meses.

Docetaxel:

Con el uso de Docetaxel, se han reportado 25% sin recidiva a los 3 años. ((246)

Mit-c:

Promisoria resultan la aplicación de terapias asistidas por dispositivos que permiten mejorar los resultados del uso de Mit-c como es el caso de la hipertermia por microondas, un ensayo con 40 pacientes en quienes falló el BCG y recibieron esta modalidad terapéutica, mostró un 75% de respuesta libre de enfermedad a 2 años.

En Suma: Si optamos por la cistectomía ante un fracaso del BCG, ésta debería hacerse antes de 6 meses en casos de tumores G3 asociados a Cis. En caso de indicar la cistectomía por falla de tratamientos de quimioterapia intravesical post BCG, la cirugía debe hacerse antes de que se haga invasor y antes de los 2 años de la falla inicial al BCG.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER VESICAL INVASOR

La afectación del musculo detrusor compromete severamente el pronóstico de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga, una vez ocurrido esto, el tumor tiende a tener una rápida diseminación.

En pacientes con neoplasias en estadios T2 a T4 no tratados, la sobrevida a los 5 años oscila entre el 3 al 5%, con muerte resultante principalmente de la enfermedad metastásica. (153, 247)

Aun en los pacientes tratados con los medios convencionales pretendidamente radicales, la sobrevida a 5 años se sitúa en torno al 50 – 60%, indicando la existencia, ya desde el inicio, de lesiones sistémicas inaparentes que progresan después de la erradicación del tumor primario.

Estos tumores justifican un abordaje inmediato y agresivo de las neoplasias vesicales que infiltran el musculo y explican el interés actual por la adopción de terapéuticas combinadas local y sistémica en el tratamiento de estos tumores.

CISTECTOMÍA RADICAL

La cistectomía radical implica la exceresis de la vejiga con la grasa perivesical, el peritoneo parietal, la próstata en el hombre y el útero y el tercio proximal de la vagina en la mujer, sumado a esto una linfadenectomía extendida hasta el cono aórtico.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

La reconstrucción del tránsito urinario puede hacerse mediante una derivación a piel, habitualmente tipo Bricker, mediante un reservorio heterópico autocateterizable o ya a partir de la década del 80, a través de un reservorio ortotópicas. . (248)

La cistoprostatectomía radical con preservación de pedículos erectores no parece afectar los índices de recidiva local ni la sobrevida a los 5 años. . (249)

La afectación ganglionar es variable dependiendo del estadio y puede llegar hasta un 66% para los tumores mayores a pT3b.

Actualmente la realización de una linfadenectomía extendida es fundamental tanto con criterio estadificador como terapéutico.

Existen series que comparan la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años para aquellos con pT2 pN0-2 y pT3 pN0-2 sometidos a la linfadenectomía limitada en comparación a la extendida fue del 63 versus el 71% y el 19 versus el 49% ($p < 0.0001$), respectivamente (250)

Se observó un aumento de la sobrevida global a los 5 años de hasta un 25% para pN+ si son resecados un número mayor o igual a 10 ganglios. (251)

Además existe hasta un 34% de los pacientes presentan ganglios positivos fuera del territorio ilioobturatriz. (252)

La mortalidad operatoria de esta cirugía se sitúa actualmente por debajo del 2%.(145)

Resultados de la sobrevida a 10 años se publican en la tabla 6. (253)

Sobrevida a 10 años %		
T2	T3a	T3b
50-83%	50-69%	15-47%

Tabla 6: Sobrevida global en el Cáncer Vesical Infiltrante

Con el advenimiento de nuevos métodos de diagnóstico precoz, mejora en los cuidados intra y postoperatorios, perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas con preservación de los nervios erectores y realización de reservorios ortotópicos, la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes ha mejorado sustancialmente, siendo esta la cirugía de elección para la mayoría de los pacientes.

La misma otorga las mejores posibilidades de control de la enfermedad y de sobrevida largo plazo, es por ello, que la cistectomía radical debe ser ofrecida a los pacientes como método de elección para el cáncer invasor limitado a la pelvis.

CISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA ASISTIDA POR ROBOT.

Como mencionamos, la Cistectomía Radical Abierta (CRA) con linfadenectomía extendida es el estándar de tratamiento para el carcinoma urotelial invasor de alto grado,

La visibilidad del campo quirúrgico se puede ver dificultada en lo profundo de la pelvis menor y en el espacio retrovesical con las técnicas abiertas.

Es así pues que a medida que crece la experiencia de la laparoscopia asistida por robot aplicada al riñón y próstata, surgen los primeros trabajos acerca de su desarrollo y contribución en el cáncer vesical mediante la Cistectomía Radical Robótica (CRR)

Al momento se ha comparado la seguridad de la CRR vs CRA encontrándose ventajas de las técnicas mínimamente invasivas como ser: menor pérdida de sangre, menor morbilidad, menor estancia hospitalaria y posibilidad de inicio precoz de la terapia adyuvante en caso de tener indicación. (254)

En cuanto a la eficacia oncológica de la técnica, si bien no existen datos a largo plazo, algunos autores han comparado la incidencia de márgenes positivos (<10%) y el número de ganglios reseca- dos (>= 10) en las series robóticas vs series históricas para la CRA en centros de gran volumen quirúrgico no encontrando diferencias a corto y mediano plazo; si encuentran que la experiencia del cirujano influye sobre el número de ganglios reseca- dos pero no así sobre los márgenes quirúrgicos positivos (255)

Al igual que para la CRA, la edad avanzada del paciente, ganglios positivos y tumor avanzado son elementos que influyen sobre los márgenes positivos.

Por tanto si bien creemos en la evolución de la técnica, aún faltan datos en la literatura para recomendar su aplicación masiva.

En Suma: La Cistectomía Radical es el tratamiento de elección para el CVIM, quizás las técnicas mínimamente invasivas contribuyan aún más en disminuir las comorbilidades de este procedimiento para una mayor aceptación por parte de los pacientes.

CISTECTOMÍA PARCIAL

La cistectomía parcial representa una alternativa atractiva ya que permite la preservación de la función sexual, la integridad del tracto urinario y constituye una cirugía no mutilante.

La sobrevida a los 5 años en pacientes sometidos a cistectomía parcial oscila entre 43 al 80% en tumores estadio T2 y entre 14 a 45% en tumores T3. (256, 257, 258)

Estos números son semejantes a los obtenidos con la CR, pero no se puede concluir erróneamente que ambos tratamientos son equivalentes, ya que casi todos los pacientes sometidos a cistectomía parcial constituyen un grupo de pronóstico más favorable, con lesiones menores, únicas, sin hidronefrosis y sin Tis vesical asociado.

Los pacientes portadores de un carcinoma vesical que compromete el musculo detrusor, pueden

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

ser tratados mediante una cistectomía parcial siempre que cumplan con los siguientes requisitos:

- Lesión única y con ausencia de historia neoplásica vesical previa
- Ausencia de Tis
- Vejiga de buena capacidad
- Topografía tal que posibilite la remoción del tumor y un margen de vejiga sana de aproximadamente 2cm con el fin de eliminar el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos.

Lamentablemente solo el 2 al 6% de todos los pacientes cumplen con estos requisitos. (257, 259)

Cuando se opta por una cirugía de este tipo, en algunos centros se recomienda la utilización de RT preoperatoria y en otros incluso la instilación intravesical de quimioterapia. (253, 260)

De fundamental importancia es pues el seguimiento estricto de estos pacientes. Dado que presentan un alto índice de recidivas (38 a 78%), no se debe dudar frente al fallo del tratamiento ofrecer la cistectomía radical como tratamiento de rescate.

En suma: la Cistectomía Parcial, constituye en teoría, un procedimiento ideal para el tratamiento del CVIM, lamentablemente muy pocos pacientes cumplen con los requisitos de selección para que esta cirugía sea oncológicamente satisfactoria.

RTU

La posibilidad de preservar la vejiga mediante RTU logrando el control del CVIM resulta muy atractiva pues la cistectomía es una cirugía que tiene alta tasa de complicaciones (según los datos del Sistema de salud de Brasil, es la segunda mayor tasa de complicaciones de todas las cirugías complejas, solo superada por recambio valvular protésico) (Marcos Saadi, Datos Sistema de Salud de Brasil, 2013) y las derivaciones urinarias, a pesar de los progresos en la técnica quirúrgica, distan mucho de ser similar a una vejiga nativa.

Para poder lograr un tratamiento exitoso del tumor invasor con RTU, la correcta selección de los pacientes es la clave, con una correcta selección, los resultados son comparables a los de la cistectomía.

Cuales son entonces los pacientes candidatos a una preservación vesical mediante RTU?, son pacientes con buen Performance Status, pT2a, tumor único, sin uropatía obstructiva alta, Clearance de creatinina superior a 60ml/min y re-rtu negativa a las 2 a 4 semanas. Con estos criterios hasta un 20% de los CVIM podrían preservar la vejiga sin aumentar el riesgo de fallecer por su tumor vesical. (276)

Debemos recordar que no hay estudios randomizados comparando Preservación vs Cistectomía ni entre distintos protocolos de preservación.

En casos seleccionados la sobrevida a los 5 años oscila entre 30 al 60%, lo cual demuestra que esta forma de tratamiento puede curar un porcentaje no despreciable de pacientes (261, 262, 263, 276)

Aun así, el tratamiento solamente con RTU presenta algunos problemas ya que aproximadamente

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

50% de los casos son sub estadificados preoperatoriamente, lo que significa un número no despreciable con enfermedad T3 o mayor.

En esta situación la RTU ofrece un resección insuficiente del tumor, comprometiendo la evolución del paciente, ya que aparentemente la sobrevida de pacientes con tumores extensos parece ser peor en pacientes que se someten a RTU extensa en comparación con aquellos que son sometidos a una simple RTU bióptica (264)

La RTU cuando se selecciona como tratamiento del cáncer invasor, con el fin de intentar una preservación vesical, debe realizarse en lesiones poco voluminosas, de bajo grado, únicas, que no se acompañen de Cis y además es aconsejable realizar una segunda RTU, entre 2 a 4 semanas luego de la cirugía inicial, con el fin de comprobar la ausencia de neoplasia

Son indicadores de mal pronóstico para un tratamiento mediante RTU en tumores invasores, la multicentricidad tumoral, los tumores en cúpula vesical o próximos al cuello y tumores que comprometen la uretra prostática o invaden la pared vesical en forma extensa. (265)

Solamente un 57% de los tumores pT2 y 23% de los pT3 son erradicados con RTU. (266)

El hecho de lograr una erradicación tumoral local, no significa una curación alejada de la enfermedad, ya que en pacientes sometidos a cistoprostatectomía radical, los casos con estadio local pT0 no muestran sobrevida superior a aquellos que tienen tumor en la pieza; por tanto la RTU sola, podría presentarse como opción en un grupo seleccionado de pacientes.

RADIOTERAPIA EXTERNA

Entre un 15 a 39% de los pacientes con cáncer vesical infiltrante sometidos a RT evidencian una respuesta completa con desaparición del tumor. (267, 268, 269, 270)

A pesar de ello, 30% de estos pacientes con respuesta inicial total presentaran en la evolución una recidiva de la enfermedad antes de los 2 años, de modo que los índices tardíos de control local de la enfermedad se sitúan en torno del 20%. (271)

Algunos aspectos hacen de la RT exclusiva un método menos atractivo que la cirugía para tratar tumores infiltrantes de vejiga, en primer lugar, los casos de respuesta incompleta y que necesitan ser tratados mediante cirugía de rescate, presentan mayores índices de complicaciones postoperatorias graves y de recidiva pélvica de la enfermedad relativamente elevadas, que se sitúan en torno al 25 a 50% respectivamente; además aproximadamente 5% de los pacientes sometidos con éxito a la RT desarrollaran en la evolución una vejiga retraída o una cistitisactínica que obliga a una cistectomía de remoción.(272)

El uso actualmente de radiosensibilizantes, en especial cisplatino, parece aumentar claramente la eficacia terapéutica de la RT sobre la lesión primaria. (273)

La RT está contraindicada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, irradiación pelviana previa, infecciones crónicas de la pelvis o pacientes con STUI irritativos moderados a severos. (274)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Adicionalmente, pacientes con vejigas atonas de gran capacidad o multidiverticulares tampoco son buenos candidatos para la RT pues deterioran aún más su función vesical luego del tratamiento radiante.

RTU SEGUIDA DE QUIMIOTERAPIA SISTEMICA Y/O RADIOTERAPIA

Se han ensayado tentativas de tratamiento conservador del órgano asociando RTU más quimio-radioterapia. (275)

El cáncer vesical es un tumor heterogéneo y no todos los pacientes son candidatos a preservación vesical.

Las mayores experiencias con protocolos de preservación de vejiga vienen de la Universidad de Erlangen, del Massachusetts General Hospital.

Ambos preconizan la RTU máxima, seguida de quimioradioterapia con posterior reevaluación de respuesta clínica por RTU. (276)

El Protocolo RTOG/MGH, propone un tratamiento inicial con quimio-radioterapia y ver la respuesta mediante RTU biópsica. Si la RTU es pT0, se plantea completar el tratamiento con RT radical, si la biopsia informa tumor vesical pT1-2, ofrecen al paciente la cistectomía.

El Protocolo ERLANGER propone un Tratamiento completo y luego RTU biópsica, si la biopsia informa pT0, el paciente continúa en vigilancia, si informa tumor pT1-2 se ofrece cistectomía.

Los resultados del Massachusetts General Hospital fueron actualizados en una serie que incluyó 348 pacientes y reportó una tasa de supervivencia cáncer específica a 5, 10, y 15 años de 64%, 59% y 57%, respectivamente (276)

Si bien no son despreciables las potenciales complicaciones a largo plazo de la terapia combinada (STUI irritativos, incontinencia de orina, síntomas gastrointestinales y DSE) es reconocida la calidad de vida que se logra con la preservación vesical. (277)

El diferir una cistoprostatectomía radical para intentar un tratamiento conservador de la vejiga, cuando estuviere indicado, no parece afectar la sobrevida ya que los pacientes sometidos a cistectomía de rescate por falla de los tratamientos de preservación vesical, no muestran una evolución diferente a los tratados inicialmente con cirugía radical. (278, 279)

El seguimiento de estos pacientes revela que aproximadamente un 50% tendrán recidiva de tumores superficiales, en estos casos deben ser tratados de forma estándar mediante RTU.

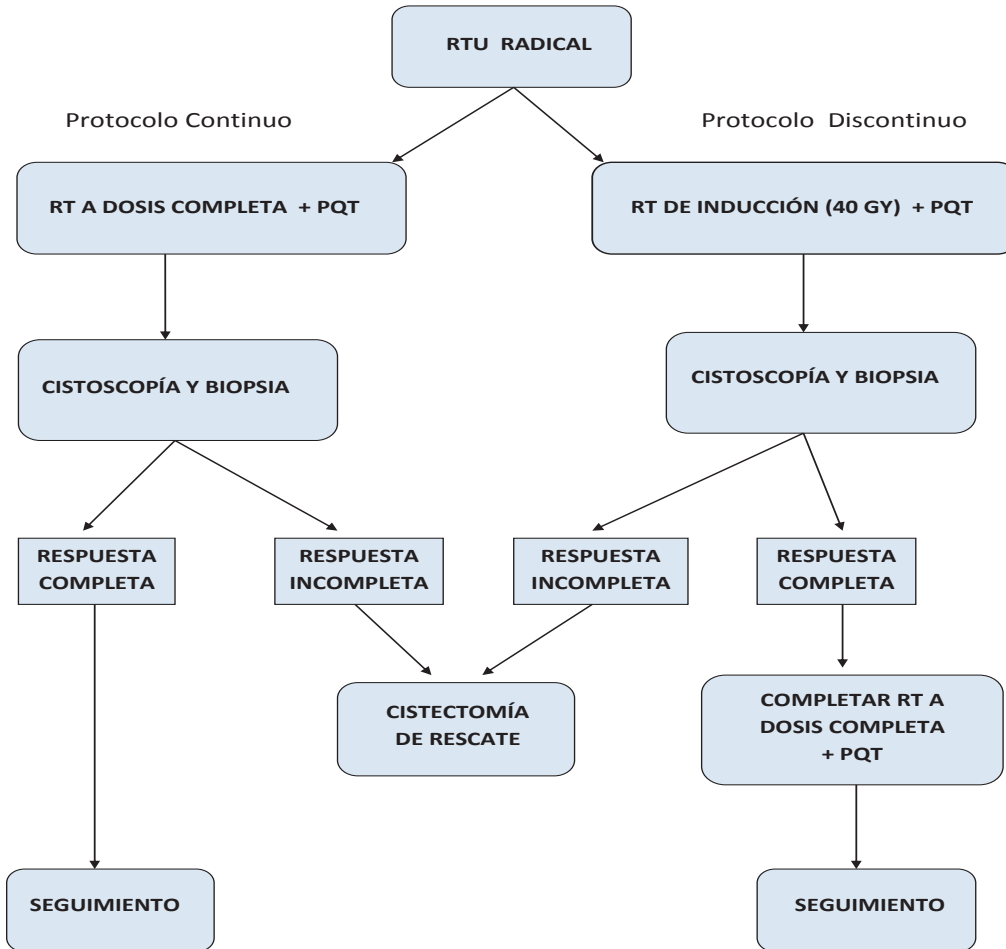
El régimen de QT más utilizado en la preservación vesical, es el Cisplatino como agente radiosensibilizador. El efecto beneficioso del Cisplatino está basado en varios estudios retrospectivos y en un estudio de Fase 3, de los distintos protocolos de Cisplatino utilizados, ninguno mostró superioridad.

Si los pacientes no son candidatos a recibir Cisplatino (por comorbilidades), existen regímenes alternativos de QT que también han demostrado tener efecto radiosensibilizador, estos esquemas son MMC más 5 FU ó bajas dosis de Gencitabina.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Está demostrado que la Radioterapia o la RTU como tratamientos únicos, son inferiores al tratamiento multimodal de RTU con Radioterapia más Quimioterapia, por lo que los tratamientos únicos, deben ser reservados para casos seleccionados.

La Neoadyuvancia o Adyuvancia en conjunto con la Preservación Vesical, deben ser realizadas en el contexto de ensayos clínicos pues no hay evidencia que sustente su uso en forma rutinaria.



En suma: al momento actual las modalidades de preservación vesical que se basan en un tratamiento multimodal ofrecen una chance real de curación a un grupo seleccionado de pacientes.

Estos tumores deben ser preferentemente únicos, resecables completamente con RTU, no asociados a CIS y presentar una respuesta completa a la quimio-radioterapia evidenciable mediante citología y RTU biopsias.

Aquellos pacientes que presentan ureterohidronefrosis al momento del diagnóstico o tumores extensamente infiltrantes no son candidatos a conservación vesical y debe aconsejarse en ellos la Cistectomía Radical.

QUIMIOTERAPIA SISTÈMICA

Como ya hemos visto, a pesar de lograr un control local de la enfermedad en los tumores vesica-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

les invasores mediante CR , aproximadamente el 50% de los pacientes fallecerán en la evolución no por falla local sino por enfermedad metastásica.

Es por eso que actualmente se aplica la QT con el propósito de combatir la enfermedad sistémica presente al momento del diagnóstico y que no puede ser evidenciables por las técnicas, sobre todo de imagen, actuales.

Si bien la QT como modalidad exclusiva de tratamiento ha demostrado tasas de curación que no superan el 30%, las líneas de estudio actuales muestran al importancia de esta modalidad terapéutica asociada a otra (Cirugía o RT) ya sea aplicada como neoadyuvancia o adyuvancia.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

No se recomienda el tratamiento adyuvante de rutina para carcinoma epidermoide puro de vejiga que no presente patrón transicional.

Eso también vale para los adenocarcinomas primarios de vejiga o del uraco. En los pacientes con tumores de células pequeñas, se prefiere la QT con ifosfamida y doxorubicina (280)

Las posibles argumentos para una quimioterapia neo adyuvante (basada en cisplatino) son las siguientes:

- 1) Los tumores Transicionales son tumores quimio-sensibles
- 2) La QT es mejor tolerada antes de la cistectomía que post cirugía
- 3) Existe la posibilidad de una disminución de estadio
- 4) El poder evaluar los resultados en la pieza de cistectomía, constituye un elemento objetivo de respuesta a la QT (281)

Las eventuales desventajas son:

- 1) Existe riesgo de un eventual retraso en la cirugía que comprometa el pronóstico, de progresión intra-tratamiento e incluso de no poder realizar la cistectomía por complicaciones vinculadas a la QT
- 2) Puede existir un riesgo en la estadificación de hasta 30%
- 3) Casi 40% de los tumores invasores no cumplen los criterios de selección por insuficiencia renal, mal PS o comorbilidades (282)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Los estudios que avalan un beneficio de la QT Neoadyuvante son :

- 1) un estudio del SWOG publicado en 2003 con 317 pacientes (cT2 - T4N0M0), en quienes el régimen MVAC adyuvante mostró una sobrevida a 5 años de 57 % vs 43 % del grupo sin QT. (283)
- 2) Un estudio aleatorizado de la EORTC - MRC con 3 ciclos de CMV sobre 976 pacientes que mostró un beneficio absoluto en sobrevida estadísticamente no significativa de 5,5 %. (284)
- 3) Tres meta-análisis en 2003, 2004 y 2005, que muestran un beneficio en la sobrevida de 5 – 6%. (285, 286, 287)

Cuales son entonces aquellos pacientes que más pueden beneficiarse de la neoadyuvancia?, si bien no hay unanimidad, la misma es recomendada en tumores cT3, cT4a, y / o N1, este enfoque evita problemas con una inadecuada estadificación preoperatoria. En tumores N0 T2, la indicación de QT Neoadyuvante es más cuestionable, pues un eventual retraso en la cirugía no se justifica y puede, en estos casos, comprometer el pronóstico en forma desfavorable. (288) A pesar de los argumentos analizados en pro y en contra, la EAU sugiere que la Neoadyuvancia en base a cisplatino mejora la sobrevida y es recomendada en pacientes c T2 – 4, N0, M0 con nivel de evidencia 1 A. (289)

Las líneas actuales de estudio apuntan a reconocer cuáles serán los pacientes respondedores, sobre todo aquellos que presentan una "respuesta completa" ya que es en estos en los que la QT demuestra el mayor impacto en la sobrevida (290)

La mejor manera actualmente de conocer la respuesta tumoral a la QT es el análisis de los perfiles moleculares de las muestras extraídas por RTU, lo cual está lejos aún de tener aplicación en la clínica diaria.

En cuanto a los métodos de imagen algunos estudios comparan la utilización de RNM vs RNM con contraste dinámico, describiendo buenos resultados pero al momento no se puede realizar una recomendación. (291)

En suma: la QT Neo Adyuvante es recomendada para Estadios Clínicos T2-T4 N0 con Grado de Recomendación A, sin embargo el beneficio en la sobrevida es de 5-6%, por lo que debe balancearse el riesgo beneficio antes de decidir su aplicación sistemática en nuestra práctica clínica diaria.

Un retraso en la cirugía en pacientes T2N0 puede comprometer el pronóstico oncológico. Quizás quienes más se podrían beneficiar de la Neo Adyuvancia sean enfermos T3-4 o N1.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Los fundamentos para una QT Adyuvante son:

- 1) Puede retrasar la recurrencia y prolongar la supervivencia en pacientes con enfermedad no órgano - confinado (pT3 - T4 , N0 o N +).

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

2) Podría estar Indicada en pacientes con alto riesgo de recaída (no en pT2, N0)

Las ventajas de esta modalidad terapéutica son:

- 1) Se realiza QT basada en una estadificación anatomopatológica precisa
- 2) Se evita el tratamiento excesivo en pacientes que no se beneficiarían de una QT
- 3) No hay retraso en la realización de la cistectomía.

En contrapartida, las desventajas son:

- 1) La evaluación de la quimiosensibilidad in vivo no es posible
- 2) Existe un riesgo de retraso en su aplicación, o incluso de no poder realizarla, debido a complicaciones que puedan surgir de la cirugía
- 3) Es más discutible su indicación ya que faltan ensayos clínico y meta-análisis que apoyen su uso rutinario.

Existen estudios que plantean el uso de nomogramas para decidir la indicación de QT adyuvante en pacientes N1 con baja densidad de micrometastasis (292)

Un meta análisis publicado en 2005, encuentra un beneficio de 9% en la sobrevida a 3 años con cisplatino adyuvante (293)

Es por todo lo analizado, que la EAU recomienda la quimioterapia adyuvante dentro de ensayos clínicos, o en casos seleccionados, pero no como una opción terapéutica de rutina. (289)

En suma: la QT Adyuvante a la cirugía puede estar indicada en pacientes con Estadio Patológico T3-4 N0-1, mas discutible es su uso en pacientes pT2. Las Guías de la EAU la recomiendan, de preferencia, en el contexto de Ensayos Clínicos.

QUIMIOTERAPIA EN CV METASTÁSICO

Los tumores de células transicionales, que son el tipo histológico más frecuente encontrado en las neoplasias vesicales, son también los tumores más sensibles a la quimioterapia.

Los pacientes con cáncer vesical avanzado, tienen una sobrevida media de pocos meses y la QT es la única modalidad terapéutica que tiene el potencial para aumentar la sobrevida de estos pacientes.

Es importante considerar algunos aspectos de esta enfermedad, en primer lugar, es un tumor que se observa con mayor frecuencia en pacientes añosos y tabaquistas, que es factor de riesgo de esta enfermedad y favorece otras comorbilidades como ser insuficiencia cardiaca, HTA y enfisema pulmonar.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Además muchos pacientes tienen obstrucción y/o falla en la función renal, lo que dificulta la utilización de algunos agentes quimioterápicos como ser las sales de platino.

A pesar de ser un cáncer considerado sensible a la QT, se sabe que ciertos factores puede influenciar la respuesta al tratamiento y la sobrevida, como son el performance status del paciente y la presencia de enfermedad visceral. (294)

Esquemas en base a Cisplatino:

El régimen de PQT M-VAC fue desarrollado en el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center al inicio de la década de los 80. . (295)

Por separado las drogas tienen un efectividad que no supera el 30% pero cuando se combinan la tasa de respuesta varía entre el 50 al 67%.

Aun así, recientemente se han ensayado y desarrollado nuevos planes, tal es así que actualmente el MVAC convencional ha sido reemplazado en la primera línea por otros planes o por la misma combinación a diferentes dosis. El esquema más utilizado es de Gencitabina-Platino.

La combinación de gencitabina con cisplatino (GC) se mostró promisoría en algunos estudios en fase II, a raíz de ello, en 1996 el European Organization for Research and Treatment of Cáncer (EORTC) inició un estudio randomizado para comparar GC con MVAC. (296)

Este estudio incluyó 405 pacientes con un cáncer vesical metastásico que recibieron GC o MVAC como primer esquema de quimioterapia.

La tasa de respuesta similar (GC 49%, MVAC 46%), con una sobrevida media similar (GC 13,8 meses, MVAC 14,8 meses).

El perfil tóxico de GC fue menor que el de MVAC, más pacientes tratados con MVAC presentaron neutropenia severa (82% vs 71%), neutropenia febril (14% vs 2%), neutropenia con sepsis (12% vs 1%) y mucositis severa (22% vs 1%).

La tasa de mortalidad vinculada a la quimioterapia fue similar en ambos grupos (3% vs 4%).

Con estos resultados, el estudio no pudo demostrar que GC sea superior a MVAC en cuanto a sobrevida, pero demostró claramente que el esquema GC es mejor tolerado.

Así, este nuevo esquema se transformó en el esquema patrón de quimioterapia para el cáncer vesical metastásico. (297, 298)

Taxanos:

Los taxanos son drogas que actúan desestabilizando microtúbulos, interfiriendo así en la mitosis celular.

Existen varios estudios con paclitaxel o docetaxel, como agentes únicos, que muestran una tasa de respuesta global de 7 a 56% y una tasa de respuesta completa de 0 a 27%. (299, 300, 301, 302, 303, 304)

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

La combinación de estas drogas con cisplatino elevó las tasas de respuesta global al 50-70%, con tasas de respuesta completa del 8 al 32%. (187)(188)(189)(190). En estos estudios la sobrevida media fue de aproximadamente un año.

El EORTC 40987 demostró el beneficio de asociar Placitaxel al esquema GC, en este estudio con más de 600 pacientes, se observó un aumento de la tasa de respuesta con el esquema triple, si bien no se registraron diferencias significativas en la sobrevida global (305)

Carboplatino:

Aquellos pacientes que por deterioro del estado general (Performance Status 2) o deterioro de la función renal (clearance de creatinina inferior a 60ml/min), no pudiesen recibir los regímenes antes mencionados en base a Cisplatino, el uso de Carboplatino puede ser una opción.

El EORTC 30986 que reclutó 238 pacientes con falla renal avala el uso de Carboplatino-Gencitabine en estos casos (306)

Inhibidores VEGF-TKI:

Algunos estudios en Fase II sugieren la posibilidad de respuesta del CV metastásico a estas drogas con asociación o no a otros regímenes quimioterápicos y un Estudio en Fase III para evaluar la asociación de Bevacizumab con GC está en curso. (307, 308, 309) Los resultados de estas modalidades terapéuticas son aún inconsistentes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Morrison AS. Epidemiology and environmental factors in Urologic cancer. *Cáncere* 60:632, 1987
- 2- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA cancer J Clin*. 2013 Jan; 63(1):11-30
- 3- Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Shimitges J, Tian Z, Jeldres C et al, Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder Cancer in United States: A trend analysis. *Cáncer epidemiology* 2013; xxx (in press); xxx
- 4- Silverberg E, Borning CC, and Squires TS.: *Cáncer statistics, 1990*. CA 40:9, 1990
- 5- Cheng L, Zhang S, Mac Lennan GT, Williamson SR, López-Beltran A, Montironi R, Bladder Cancer, translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol*. (Review). 2011 Apr; 42 (4): 455-81.
- 6- Catalona WJ: Tumores uroteliales del tracto urinario: Cáncer vesical. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Ed Jr, et al.; *Campbell's Urology*, ed 6. Philadelphia, WB Saunders, 1992, vol 2, pp1090-1154.
- 7- Anthony HM, Thomas GM, Bladder tumors and smoking. *Int J. Cáncer* 5:266, 1970
- 8- Weinberg RA: The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 81:323, 1995
- 9- Thompson IM, Peek M, Rodriguez F: The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 137:401,1987
- 10- Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TLJ: Impact of tumor grade, stage, number, size, smoking and sex on survival in patients with transitional cell carcinoma of bladder. *Br J Urol* 76:470, 1995
- 11- Quilty PM, and Kerr GR.: Bladder Cancer following low or high dose pelvic irradiation. *Clin. Radiology* 38:583,1987
- 12- Lee R, Droller MJ. Evolución del cáncer de vejiga. Repercusiones sobre el tratamiento. *Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas*. CUNA 1:1,2000.
- 13- Lee TK, Chaux A, Karrman S, Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol*. (research Support, non U.S gov't). 2011 Nov, 42(11):1799-803
- 14- MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur. Urol*. (Review). 2007, Apr; 51(4):889-97; discussion 97-8. (14*) Cheng L, Zhang S, Mac Lennan GT, Williamson SR, López-Beltran A, Montironi R: Bladder Cancer: translating molecular genetics insights in to clinical practices. *Hum Pathol* (Review) 2011 April 42(4): 455-81.
- 15- Algaba AF, Tumores de las vías urinarias. En F Algaba, A Moreno e I Trías *Uropatología Tumoral: correlación morfológica, molecular y clínica*. 1995, Cap 3: pp103
- 16- Montironi R, López-Beltran A: The 2004 WHO classification of Bladder Tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005, 13(2), 143-153)
- 17- Cepellini R, Tumores de vejiga. *Cuadernos de patología urológica*, 6:65,1986
- 18- Zhang NZ, Chen J, Ma L, Xu ZS, Clinical characteristics of bladder urothelial tumors in male patients—the influences of benign prostatic hiperplasia/benign prostatic enlargement. *Urol. Oncol*. 2012, Sep;30(5):646-51
- 19- Srougi M, Simon SD, Carcinoma transicional de beixa. *Cáncer urológico*. Sao paulo, Platina, 1990, pp173-240
- 20- Shahrokh f. Shariat, Mario Gorena, Jorge Rodríguez, Mario Orio, Francisco Orellana y Joa-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

quín García. Biomarcadores en orina para la detección precoz y seguimiento del cáncer de vejiga. Revisión crítica. Revista Chilena de Urología volumen 75 / nº 2 año 2010 105

21- Thomas Reinert. "Methylation markers for urine- based detection of bladder Cancer: the next generation of urinary markers for diagnosis and surveillance of bladder Cancer". Adv. Urol. 2012; 2012: 503271

22- Eugene K. Cha, Lenuta- Ancuta Tirsar, Christian Schwentner, Paul J. Christos, Christine Mian, Joerg Hennenlotter, Thomas Martini, Arnulf Stenzl, Armin Pycha, Shahrokh F. Shariat, Bernd J. Schmitz. Drager. "Immunocytology is strong predictor of bladder Cancer in patients with Painless Hematuria: a multicentre study". Eur Urol.2012 January; 61 (1): 185-192

23- Johnston B, Morales A, Emerson L ET AL. Rapid detection of bladder Cancer: A comparative study of point of care tests. J Urol 1997; 158: 2098.

24- Takashi M, Schenck U, Kissel K ET AL. Use of diagnostic categories in urinary cytology in comparison with the bladder tumour antigen (BTA) test in bladder Cancer patients. Int Urol Nephrol 1999; 31: 189.

25- Leyh H, Mazeman E. Bard BTA Test Compared with Voided Urine Cytology in the Diagnosis of Recurrent Bladder Cancer. Eur Urol 1997; 32: 425.

26- Leyh H, Marberger M, Conort P et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder Cancer. Eur Urol 1999; 35: 52.

27- Nasuti JF, Gomella LG, IsmiaL M et al. Utility of the BTA stat test kit for bladder Cancer screening. Diagn Cytopathol 1999; 21: 27.

28- Oge O, Kozaci D, Gemalmaz H. The BTA stat test is nonspecific for hematuria: an experimental hematuria model. J Urol 2002; 167: 1318

29- Raitanen MP. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder Cancer: results from FinnBladder studies. World J Urol 2008; 26: 45

30- Malkowicz SB. The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder Cancer. Urol Clin North Am 2000; 27: 63.

31- Thomas L, Leyh H, Marberger M et al. Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder Cancer. Clin Chem 1999; 45: 472.

32- Tsui KH, Chen SM, Wang TM et al. Comparisons of voided urine cytology, nuclear matrix protein-22 and bladder tumor associated antigen tests for bladder Cancer of geriatric male patients in Taiwan, China. Asian J Androl 2007; 9: 711.

33- Babjuk M, Soukup V, Pesl M et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTapT1 bladder urothelial carcinoma. Urology 2008; 71: 718.

34- Thomas L, Leyh H, Marberger M et al. Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder Cancer. Clin Chem 1999

35- Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M et al. BTA-TRAK— a useful diagnostic tool in urinary bladder Cancer? AntiCancer Res 1999; 19: 2615

36- Heicappell R, Wettig IC, Schostak M et al. Quantitative detection of human complement factor H-related protein in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Eur Urol 1999; 35: 81.

37- Greene KL, berry a, Konety BR. Diagnostic Utility of the ImmunoCyt/uCyt+ Test in Bladder Cancer. Rev Urol 2006; 8: 190.

38- Olsson H, Zackrisson B. ImmunoCyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2001; 35: 280.

39- Vriesema JLJ, Atsma F, Kiemeneij Lalm ET AL. Diagnostic efficacy of the ImmunoCyt test to detect superficial bladder Cancer recurrence. Urology 2001; 58: 367.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 40- Mian C, Lodde M, Comploj E ET AL. Liquid-based cytology as a tool for the performance of uCyt+ and Urovysion Multicolour-FISH in the detection of urothelial carcinoma. *Cytopathology* 2003; 14: 338.
- 41- Pfister C, Chautard D, Devonec M et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study. *J Urol* 2003; 169: 921.
- 42- Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L et al. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol* 1999; 162: 53.
- 43- See WA, Fuller JR: Staging of advanced bladder Cancer: current concepts and pitfalls. *Urol ClinNorthAm* 19:663, 1992
- 44- Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M et al. BTA-TRAK— a useful diagnostic tool in urinary bladder Cancer? *AntiCancer Res* 1999; 19: 2615.
- 45- Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder Cancer. *J Urol* 1999; 161: 388.
- 46- Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L et al. Screening and Monitoring for Bladder Cancer: Refining the Use of NMP22. *J Urol* 2001; 166: 75.
- 47- Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder Cancer. *J Urol* 2006; 176: 919
- 48- Shariat SF, Casella R, Wians FH, JR. et al. Risk stratification for bladder tumor recurrence, stage and grade by urinary nuclear matrix protein 22 and cytology. *Eur Urol* 2004; 45: 304.
- 49- Grossman HB, Messing E, Soloway M et al. Detection of bladder Cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005; 293: 810
- 50- Grossman HB, Soloway M, Messing E et al. Surveillance for recurrent bladder Cancer using a point of-care proteomic assay. *Jama* 2006; 295: 299.
- 51- Lotan Y, Shariat SF. Impact of risk factors on the performance of the nuclear matrix protein 22 point-of-care test for bladder Cancer detection. *BJU Int* 2008; 101: 1362.
- 52- Lotan Y, Capitanio U, Shariat SF et al. Impact of clinical factors, including a point-of-care nuclear matrix protein-22 assay and cytology, on bladder Cancer detection. *BJU Int* 2009.
- 53- Halling KC. Vysis UroVysion for the detection of urothelial carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3:507.
- 54- Halling KC, King W, Sokolova IA et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 2002; 167: 2001.
- 55- Daniely M, Rona R, Kaplan T et al. Combined morphologic and fluorescence in situ hybridization analysis of voided urine samples for the detection and follow-up of bladder Cancer in patients with benign urine cytology. *Cancer* 2007; 111: 517.
- 56- Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008; 179: 2164.
- 57- Daniely M, Rona R, Kaplan T et al. Combined analysis of morphology and fluorescence in situ hybridization significantly increases accuracy of bladder Cancer detection in voided urine samples. *Urology* 2005; 66:1354.
- 58- Bergman J, Reznicek RC, Rajfer J. Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent insitu hybridization on bladder washings. *BJU Int* 2008; 101: 26.
- 59- Skacel M, Fahmy M, Brainard JA et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder Cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003; 169: 2101.
- 60- Gofrit ON, Zorn KC, Silvestre J et al. The predictive value of multi-targeted fluorescent in-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- situ hybridization in patients with history of bladder Cáncer. *Urol Oncol* 2008; 26: 246.
- 61- Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R et al. Reflex UroVysion testing of bladder Cáncer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 295.
- 62- Saad A, Hanbury DC, Mcnicholas TA et al. The Early Detection and Diagnosis of Bladder Cáncer: A Critical Review of the Options. *European Urology* 2001; 39: 619.
- 63- Myers-Irvin JM, Landsittel D, Getzenberg RH. Use of the novel marker BLCA-1 for the detection of bladder Cáncer. *J Urol* 2005; 174: 64
- 64- Van LE TS, Miller R, Barder T et al. Highly specific urine-based marker of bladder Cáncer. *Urology* 2005;66: 1256.
- 65- Lokeshwar VB, Block NL. HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder Cáncer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 53.
- 66- Hautmann S, Toma M, Lorenzo Gómez MF et al. Immunocyt and the HA-HAase urine tests for the detection of bladder Cáncer: a side-by-side comparison. *Eur Urol* 2004; 46: 466. REVISTA CHILENA DE UROLOGÍA VOLUMEN 75 / Nº 2 AÑO 2010 117
- 67- Friedrich MG, Hellstern A, Hautmann SH et al. Clinical use of urinary markers for the detection and prognosis of bladder carcinoma: a comparison of immunocytology with monoclonal antibodies against Lewis X and 486p3/12 with the BTA STAT and NMP22 tests. *J Urol* 2002; 168: 470
- 68- Czerniak B, Chaturvedi V, Li L et al. Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 9 in progression of human urinary bladder neoplasia: implications for a genetic model of multistep urothelial carcinogenesis and early detection of urinary bladder Cáncer. *Oncogene* 1999; 18: 1185.
- 69- Van Rhijn BW, Lurkin I, Kirkels WJ et al. Microsatellite analysis—DNA test in urine competes with cystoscopy in follow-up of superficial bladder carcinoma: a phase II trial. *Cáncer* 2001; 92: 768.
- 70- Gregoire M, Fradet Y, Meyer F ET al. Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during followup for bladder tumors. *J Urol* 1997; 157: 1660.
- 71- Van Der Poel HG, Van Balken MR, Schamhart DH et al. Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder Cáncer. *Urology* 1998; 51: 44.
- 72- Moonen PM, Merks GF, Peelen P ET AL. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder Cáncer. *Eur Urol* 2007; 51: 1275.
- 73- Svatek RS, Herman MP, Lotan Y et al. Soluble Fas—a promising novel urinary marker for the detection of recurrent superficial bladder Cáncer. *Cáncer* 2006; 106: 1701.
- 74- Smith SD, Wheeler MA, Plescia J et al. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder Cáncer. *JAMA* 2001; 285: 324.
- 75- Shariat SF, Casella R, Khoddami SM et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder Cáncer. *J Urol* 2004; 171: 626.
- 76- Schultz IJ, Kiemeny LA, Karthaus HF et al. Survivin mRNA copy number in bladder washings predicts tumor recurrence in patients with superficial urothelial cell carcinomas. *Clin Chem* 2004; 50: 1425.
- 77- Weikert S, Christoph F, Schrader M et al. Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder Cáncer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis. *Int J Cáncer* 2005; 116: 100.
- 78- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR et al. Specific association of human telomerase activity

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

with immortal cells and Cáncer. Science 1994; 266: 2011 REVISTA CHILENA DE UROLOGÍA 118 VOLUMEN 75 / N° 2 AÑO 2010

79- Wu X, Kakehi Y, Takahashi T et al. Telomerase activity in urine after transurethral resection of superficial bladder Cáncer and early recurrence. Int J Urol 2000; 7: 210.

80- Cassel A, Rahat MA, Lahat N ET al. Telomerase activity and cytokeratin 20 as markers for the detection and followup of transitional cell carcinoma: an unfulfilled promise. J Urol 2001; 166: 841.

81- Muller M, Krause H, Heicappell R et al. Comparison of human telomerase RNA and telomerase activity in urine for diagnosis of bladder Cáncer. Clin Cáncer Res 1998; 4: 1949.

82- Lee MY, Tsou MH, Cheng MH et al. Clinical application of NMP22 and urinary cytology in patients with hematuria or a history of urothelial carcinoma. World J Urol 2000; 18: 401.

83- Weikert S, Krause H, Wolff I et al. Quantitative evaluation of telomerase subunits in urine as biomarkers for noninvasive detection of bladder Cáncer. Int J Cáncer 2005; 117: 274.

84- Guo B, Luo C, Xun C et al. Quantitative detection of cytokeratin 20 mRNA in urine samples as diagnostic tools for bladder Cáncer by real-time PCR. Exp Oncol 2009; 31: 43.

85- Virginia Urquidi, Myron Chang, Yunfeng Dai, Jeongsoon Kim, Edward D Wolfson, Steve Goodison, Charles J Rosser. " IL- 8 as a urinary biomarker for the detection of bladder Cáncer". BMC Urol. 2012; 12:12.

86- Thomas Reinert. "Methylation markers for urine- based detection of bladder Cáncer: the next generation of urinary markers for diagnosis and surveillance of bladder Cáncer". Adv. Urol. 2012; 2012: 503271

87- Ambartsumian AM, (The efficacy of rigid and flexible endoscopes in the diagnosis of bladder diseases). Urol. Nefrol. (Mosk). (Comparative Study) 1989 Jan-Feb(1):51-3

88- Kausch I, Sommerauer M, Montosi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinsky P, et al, Photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder Cáncer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. European urology. 2010, Apr, 57(4):595-606

89- Ozden E, Turgut AT, Turkolmez K, Resorlu B, Safak M, Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. Urology 2007, May; 69(5):889-92

90- Gray Sears CL, Ward JF, Sears SST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL, Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. J Urol. (Comparative study) 2002 Dec; 168(6):2457-60

91- Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveille RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. (Practice Guideline) 2012 Dec; 188(6 Suppl):2473-81

92- Bryan PJ, Butler HE, Lipuma JP, et al: CT and MR imaging in staging bladder neoplasms. J Comput Tomogr 11:96, 1987

93- See WA, Fuller JR: Staging of advanced bladder Cáncer: current concepts and pitfalls. Urol ClinNorthAm 19:663, 1992

94- Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. Lymph node staging for urinary bladder carcinoma with positron emission tomography. Urologe A. 1999;38(1):46-50.)

95- Role of FDG PET-TC in the staging of bladder Cáncer. Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes s, Dasgupta P, O'Brien T, Khan MS. BJU 2013 dec.16

96- EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cáncer 2013.. J.A. Witjes, E. Comperat, N.C, Cowan, M de Santis, G. Gakmis. Impact of (18) F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-positrón emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 97- Jewett HJ, Lewis E: Infiltrating carcinoma of bladder: curability by total cystectomy. *J Urol* 60:107, 1948
- 98- Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, et al: Ta and T1 bladder Cancer; location, recurrence, and progression. *Br J Urol* 54:152,1982
- 99- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al: Superficial bladder Cancer: progression and recurrence. *J Urol* 130:1083, 1983
- 100- Pagano F, Garbeglio A, Milani C, et al: Prognosis of bladder Cancer. Risk factors in superficial transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 13:145,1987
- 101- Lamm DL: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 19:499, 1992
- 102- Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, Novara G, Kassouf W, Ergun S, et al. Validation of the AJCC TNM substaging of pT2 bladder Cancer, deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. *Eur Urology (Multicenter Study Research Support, Non U-S Gov't Validation Studies)* 2010 Jul;58(1):112-7
- 103- Jewett HJ: Comments on the staging of invasive bladder Cancer: two B's or not two B's: That is the question (apologies to Shakespeare, Hamlet, act 2, se I, lines 1056)(Editorial). *J Urol* 119:39,1978
- 104- Soto EA, Friedell GH, Tiltman AJ: Bladder Cancer as seen in giant histologic sections. *Cancer* 39:447, 1977
- 105- Wood DP, Montie JE, et al: Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder Cancer. *J Urol* 141:346, 1989
- 106- Smith JA Jr., Whitmore WF Jr.: Regional lymph node metastases from bladder Cancer. *J Urol* 126:591, 1981
- 107- Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic lymph node dissection can make a difference. *J Urol* 128:34, 1982
- 108- Kilicier M, Bedir S, Endemir F, Ors O, Kibar Y, Dayanc M. evaluation of urinary inverted papillomas; a report of 13 cases of literature review, *Kaohsiung J Med. Sci.* 2008 Jan,24(1):25-30
- 109- Jones TD, Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol. (Review).* 2006 Jun,175(6):1995-2003
- 110- Chow NH, Cairns P, Eisenberg CF, Schoenberg Mp, Taylor DC, Epstein JI, et al. Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder Cancer. *Int. J Cancer (Reserch Support Non U-S Gov't Research Support, U-S Gov't PHS).* 2000 Nov 20,89(6):514-8
- 111- Van-der-Meijden A, Oostalinck W, Bravsi M, et al: Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the ERORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur-Urol* 35(4):267, 1999
- 112- Zlotta AR, Schulman CC. Los marcadores Biológicos de los tumores vesicales superficiales y su valor pronóstico. *Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.* CUNA 1:183, 2000
- 113- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al: Superficial bladder Cancer: progression and recurrence. *J Urol* 130:1083,1983
- 114- Jordán AM, Weingarten J, Murphy WM: Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: can biological potential be predicted from histological grading? *Cáncer* 60:2766, 1987
- 115- MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol. (Review).* 2007 Apr,51(4):889-97;discussion97-8
- 116- Lee TK, Chaux A, Karrman S, Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol. (Reserch Support, Non-U-S Gov't)* 2011

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Nov,42(11);1799-803

- 117- Kaubisch S, Lum BL, Reese J, et al: Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 146:28,1991
- 118- Parmar MKB, Friedman LS, Hargreave TB, et al: Prognostic factors for recurrence follow-up policies in the treatment of superficial bladder Cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on superficial bladder Cancer. *J Urol* 142:284, 1989
- 119- Anderström C, Johansson S, Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol* 124:23, 1980
- 120- Holmáng S, Hedelin H, Anderström C, et al: the relationship among multiple recurrences, progression, and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell carcinoma of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 153:18, 1995
- 121- Klán R, Loy V, Huland H: Residual tumor discovered in routine second TUR in patients with T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 146:316,1991
- 122- Ooms ECM, Anderson WAD, Alons CL, et al: Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Pathol* 14:140,1983
- 123- Witjes JA, Kiemeny LALM, Schaafsma HE, et al: The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicenter superficial bladder Cancer trial. *BrJ Urol* 73:172, 1994.
- 124- Soloway MS, Murphy W, Rao MK, et al: Serial multiple site biopsies in patients with bladder Cancer. *J Urol* 120:57,1978.
- 125- Kakzoe T, Matumoto K, Nishio Y, et al: Significance of carcinoma in-situ and dysplasia in association with bladder Cancer. *J Urol* 133:395,1985
- 126- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al, EAU guidelines on non muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update, *European Urology*. 2011. Pages 997-1008
- 127- Kiemeny LALM, Witjes JA, Heijbroek RP, et al: Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder Cancer? A decision analysis. *BrJ Urol* 73:164,1994.
- 128- Lutzeyer W, Rubben H, Damm H: Prognostic parameters in superficial bladder Cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 127:250,1982.
- 129- Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al: Superficial bladder tumors (stage pT1a grades 1&2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 135:920, 1986.
- 130- Korman HJ, Watson RB, Soloway MS. Superficial Transitional cell carcinoma of the bladder: Management and Prognosis. In Oesterlig JE and Richie JP *Urologic Oncology*, WB Saunders Philadelphia 1997, cap17: pp 256
- 131- Gustafson H, Tribukait B, Espostl PL: DNA pattern, histological grade, and multiplicity related to recurrence rate in superficial bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol* 16:135,1982
- 132- Maters JRW, Camplejohn RS, Parkinson MC, et al: DNA ploidy and the prognosis of stage pT1 bladder cancer. *BrJ Urol* 64:403,1989
- 133- Murphy WM, Chandier RW, Trafford RM: Flow cytometry of deparaffinised nuclei compared to histological grading for the pathological evaluation of transitional cell carcinoma. *J Urol* 135:694, 1986
- 134- Richie JP, Blute RD, Waisman J: Immunological indicators of prognosis in bladder Cancer: the importance of cell surface antigens. *J Urol* 123:22, 1980
- 135- Cordon-Cardo C, Reuter VE: Alterations of tumor suppressor genes in bladder Cancer. *Semin Diagn Pathol* 14:123,1997

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 136- Olumi AF: Análisis crítico de la utilización de la proteína p53 como marcador para el tratamiento del Cáncer de vejiga. Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. CUNA 1:75, 2000
- 137- Ick K, Schuitz M, Stout P, et al: Significance of p53 over expression in urinary bladder transitional cell carcinoma in situ before and after bacillus Calmette-Guerin treatment. Urology 49:541; discussion, 546, 1997
- 138- Ovesen H, Horn T, Steven K; Long-term efficacy of intra-vesical bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ: Relationship of progression to histological response and p53 nuclear accumulation. J Urol 157:1655, 1997
- 139- Vet JA, Witjes JA, Marras SA, et al: Predictive value of p53 mutations analyzed in bladder washings for progression of high-risk superficial bladder Cancer. Clin Cancer Res 2:1055, 1996
- 140- M. Craig Hall, MD, Chair; Sam S. Chang, MD, Vice-Chair; Guido Dalbagni, MD; Raj Som Pruthi, MD; Paul F. Schellhammer, MD; John Derek Seigne, MD; Eila Curlee Skinner, MD; J. Stuart Wolf, Jr., MD, GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF NONMUSCLE INVASIVE BLADDER Cancer: (STAGES TA, T1 AND TIS: UPDATE (2013)
- 141- Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, et al: Clinical variables which serve as predictors of Cancer specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. Cancer 73:1708, 1993
- 142- Skinner DG, Lieskovsky G: Management of invasive and high grade bladder Cancer. In Skinner DG, Lieskovsky G (eds): Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer, Philadelphia, WB Saunders Co, 1988 pp 295
- 143- Wishnow KI, Johnson DE, Ro JY, et al: Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastases in patients undergoing radical cystectomy for bladder Cancer. Cancer 137:408, 1987
- 144- Pagano F, Guazzieri S, Artibani W, et al: Prognosis of bladder cancer: the value of radical cystectomy in the management of invasive bladder Cancer. Eur Urol 15:1666, 1988
- 145- Lemer SP, Skinner E, Skinner DG: Radical cystectomy in regionally advanced bladder Cancer. Urol Clin North Am 19:713, 1992
- 146- Paulson DF: Critical review of radical cystectomy and indicators of prognosis. Semin Urol 11:205, 1993
- 147- Skinner DG: Management of bladder Cancer: a meticulous pelvic lymph node dissection can make a difference. J Urol 128:34, 1982
- 148- Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EUA International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the bladder. European Urology. 2013 Jan;63(1):36-44
- 149- Pagano F, Pierfrancesco B, Galetti TP, et al: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathologic study with emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 145:45, 1991
- 150- Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder Cancer. N Eng J Med 331:1259, 1994
- 151- Herr HW, Bajorin DF, Scher HI, et al: Can p53 help select patients with invasive bladder preservation? (see comments). J Urol 161:20; discussion, 22, 1999
- 152- England HR, Peris AMI, Blandy JP. The correlation of T1 bladder tumor history with prognosis and follow-up requirements. Br J Urol 53:593, 1981
- 153- Marshall VE The relation of preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasm. J Urol 68:714, 1952

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 154- Engberg A, Spanberg A, Umes T: Transurethral resection of bladder tumors under local anesthesia. *Urology* 22:385, 1983
- 155- Suárez R, Martínez L, Garcia Guido L. Re RTU de vejiga en tumores superficiales, ¿es necesaria?. *Rev. Soc. Uruguaya de Urología* XII, No 1,2000
- 156- Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
- 157- Jahnsen S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(3):206-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
- 158- Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Restaged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765>
- 159- Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):300-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384>
- 160- Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder Cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):60-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740595>
- 161- Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175(5):1641-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
- 162- Witmore WE Jr. Bladder Cancer: an overview. *Cancer J* 38:213,1988.
- 163- Holzbeierlein JM, Smith JA, Jr.: Tratamiento quirúrgico del cáncer de vejiga no invasor (estadios Ta/T1/CIS). *Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas*. CUNA 1:15,2000
- 164- Shamberg AM, Baghdassarian R, Tansey LA. Use of Nd:YAG laser in treatment of bladder cancer. *Urology* 29:26, 1987
- 165- Smith JA. Laser treatment of bladder cancer. *Semin Urol* 3:2,1985
- 166- Delaney TF, Glatstein E: Photodynamic therapy of Cancer. *Compr Ther* 14:43,1988
- 167- Blum A, Grossweiner LI: Singlet oxygen generation by hematoporphyrin IX, uroporphyrin I and hematoporphyrin derivative at 546 nm in phosphate buffer and in the presence of egg phosphatidylcholine liposomes. *Photochem Photobiol* 41:27, 1985
- 168- McClellan MW. Papel de la Terapia Fotodinámica en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga recurrente. *Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas*. CUNA 1:167, 2000
- 169- Dugan M, Crawford E, Nseyo UO, et al: A randomized trial of observation (OBS) versus photodynamic therapy (PDT) after transurethral resection (TUR) for superficial papillary bladder Cancer [abstract 554]. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 10:173,1991
- 170- Malavaud B: T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy. *Eur Urol*. 2004 Apr; 45(4): 406-10.
- 171- Stein JP, Penson DF. Invasive T1 bladder Cancer: indications and rationale for radical cystectomy. *BJU Int*. 2008 Aug; 102(3):270-5
- 172- Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, et al. Management of clinical T1 bladder transi-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- nal cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol*. 2004 Jul-Aug; 22(4): 290-4
- 173- J. Huguet*, J.M. Gaya, S. Sabaté, J. Palou y H. Villavicencio. Cistectomia radical en tumores vesicales no musculoinfiltrantes que fracasan al tratamiento con bacilo de Calmette-Guerin *actas urol esp*. 2010;34(1):63-70
- 174- Badalato GM, et al. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder Cancer: is there a survival difference? *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1471-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11116.x. Epub 2012 Apr 4
- 175- Sternberg IA, Keren Paz GE, Chen LY, Herr HW, Dalbagni G. Role of immediate radical cystectomy in the treatment of patients with residual T1 bladder Cancer on restaging transurethral resection. Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA. *BJU Int*. 2013 Jul;112(1):54-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11391.x. Epub 2012 Nov 13
- 176- Badalato GM, et al. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade cT1 bladder Cancer: is there a survival difference? Department of Urology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1471-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11116.x. Epub 2012 Apr 4
- 177- Ridle PR, Chisholm GD, Trott PA. First carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 47:829, 1975
- 178- Weinstein RS, Miller AW. III, Pauli BV Carcinoma in situ: comments on the pathology of a paradox. *Urol Clin North Am* 8:523, 1980
- 179- Althause AF, Prout G. Jr., Dalu JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 116:575, 1976
- 180- Babayan RK, Krane RJ. Carcinoma in situ of the bladder. *World J Urol* 1:70, 1983
- 181- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder Cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
- 182- Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):363-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994003>
- 183- Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009 May-Jun;27(3):258-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839>
- 184- Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005 Jul;174(1):86-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584>
- 185- Caldweil WL. Radiotherapy: definitive, integrated and palliative therapy. *Urol Clin North Am* 3:129, 1976
- 186- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder Cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
- 187- Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder Cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 188- Zungri E, Martínez L, Eloisio Da Silva, Resqueira D, de la Fuente A, Ferino B. T1 GUI Bladder Cáncer: Management with transurethral resection only. *Eur Urol* 36:380, 1999
- 189- Zungri E, Martínez L, Eloisio Da Silva, Resqueira D, de la Fuente A, Perino B. Cáncer vesical TI GUI: Manejo con resección transuretral sola. *Eur Urol* 3:204, 2000
- 190- Messing EM, Catalona W: Urothelial tumors of the urinary tract. In Waish PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al(eds): *Campbell's Urology*, ed 7. Philadelphia, WB Saunders, 1998, voi 3, pp2327-2410
- 191- Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, et al: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 153:1444, 1995
- 192- Sarodsy MF: Principles of intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Urol Clin North Am* 19:509, 1992
- 193- Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 149:749, 1993
- 194- Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, et al: Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): A randomized prospective study. *J Urol* 158:68, 1997
- 195- Kurth K, Vijgh WJ, ten Kate F, et al: Phase 2 study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 146:1508, 1991
- 196- Anonymous: The effect of intravesical thiotepa on tumor recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term follow-up of a Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *Br J Urol* 73:632, 1994
- 197- Hollister D Jr, Coleman M: Hematologic effects of intravesicular thiotepa therapy for bladder carcinoma. *JAMA* 244:2065, 1980
- 198- Soloway MS, Ford KS: Thiotepa-induced myelosuppression: A review of 670 bladder instillations. *J Urol* 130:889, 1983
- 199- Kurth K, Tunn U, Ay R, et al: Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 158:378, 1997
- 200- Tolley DA, Hargreave TB, Smith PH, et al: Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: Interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Cancer (Urological Cancer Working Party). *BMJ* 296:1759, 1988
- 201- Tolley DA, Parmar MK, Griogor KM, et al: The effect of intravesical mitomycin on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: A further report with 7 years of follow-up. *J Urol* 155: 1233, 1996
- 202- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
- 203- Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep 1;46(5):1158-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299>
- 204- Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

Research and Treatment of Cáncer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>

205- Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A Single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008 Jan;179(1):101-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997459>

206- Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder Cáncer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009 Apr;55(4):773-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153001>

207- Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder Cáncer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):336-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104>

208- Nakamura K, Chiao JW, Nagamatsu GR, Addonizio JC. Monocyte cytolytic factor in promoting monocyte-mediated lysis of bladder cáncer cells by bacillus Calmette-Guérin. *JUrol* 138:867, 1987

209- Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford DE, et al: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 325:1205, 1991

210- Rintala E, Jauhiainen K, Aifthan O, et al: Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Guerin) in superficial bladder Cáncer. *Eur Urol* 20:19, 1991

211- Vejt PD, Witjes JA, Witjes WP, et al: A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 153(45):929,1995

212- Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, et al: A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 156:372, 1996

213- Melekos MD, Zarakovitis I, Dandinis K, et al: BCG versus epirubicin in the prophylaxis of multiple superficial bladder tumours: Results of a prospective randomized study using modified treatment schemes. *Int Urol Nephrol* 28:499, 1996.

214- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al, for the National Bladder Cáncer Collaborative Group A (NBCCGA): Superficial bladder Cáncer: Progression and recurrence. *J Urol* 130:1083, 1983

215- Pagano F, Garbeglio A, Milani C, et al: Prognosis of bladder Cáncer. Risk factors in superficial transitional cell carcinoma. *EurUrol* 13:145, 1987

216- Cook MS, Sarosdy MF: Management of stage T1 superficial bladder cáncer with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J ürol* 148:797,1992

217- Zhang GK, Uke ET, Sharer WC, et al: Reassessment of conservative management for stage T1 N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 155:1907, 1996

218- Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, et al: Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cáncer. *J Clin Oncol* 6:1450, 1988

219- Dalbagni G, Herr HW. Uso actual e interrogantes sobre la terapia intravesical para el Cáncer superficial de vejiga. *Cáncer superficial de vejiga: Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas*. CUNA 1:139,2000

220- Badalament RA, Herr HW, Wong AY, et al: A prospective randomized trial of mainte-

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

nance versus non maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 5:441, 1987

221- Hudson MA, Radiff TL, Gillen PD, et al: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: A prospective randomized trial. *J Urol* 138:295,1987

222- 106. Lamm DL, Sarosdy MF, Grossman ED: Maintenance vs nonmaintenance BCG immunotherapy of superficial bladder Cancer: A Southwest Oncology Group study [abstract]. *J Urol* 143:341, 1990

223- Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):247-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>

224- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>

225- Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157>

226- Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder Cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004 Mar;93(4):485-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>

227- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder Cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003 Jan;169(1):90-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>

228- Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder Cancer. a prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):25-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>

229- Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):260-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154>

230- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder Cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-6. Discussion 686-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>

231- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder Cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002 Nov;168(5):1964-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>

232- Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157>

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 233- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May;57(5):766-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>
- 234- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder Cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr;63(4):682-6. Discussion 686-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>.
- 235- Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *Eur Urol* 2013 Mar;63(3):462-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>
- 236- Witjes JA, Fransen MP, et al: Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder Cancer: Long term follow-up of a randomized phase 2 study. *Urol Int* 51:67, 1993
- 237- Pagano F, Brassi P, Milani C, et al: A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder Cancer therapy: Is it effective? *J Urol* 146:32, 1991
- 238- Martínez-Pineiro JA, Solsona E, Flores N, et al: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction: Cooperative Group CUETO. *Eur Urol* 27(suppl I): 13,1995
- 239- Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157>
- 240- Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):429-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>
- 241- Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnel MA, Recognition and treatment of BCG failure in bladder Cancer. *Scientific WorldJournal* 2011,11_602-13
- 242- Yates DR, Brausi MA, Catto JW, Dalbagni G, Raopert M, Shariat SF, et al, Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non muscle invasive bladder Cancer. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1088-96
- 243- Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003 May;169(5):1706-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
- 244- Stiegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10
- 245- Shelly MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Manson MD, Kynaston HG, Intravesical gemcitabine therapy for non muscle invasive bladder Cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int*. 2012 Feb;109(4):496-505
- 246- Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M, A single institution experience with induction and maintenance intravesical decetaxel in the management of non muscle invasive bladder Cancer refractory of bacile Calmette-Guerin therapy. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1098-102
- 247- Nichols JA, Marshall W. The treatment of bladder carcinoma by local excision and fulguration. *Cancer* 9:559, 1956.
- 248- Martínez L, Monnerat R, Zungri E: Neovejiga Ortotópica con sigmoide detubulizado

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

tipo Vigo Bladder. Rev. Soc. Uruguay de Urología XII, No 1,2000

249- Brendier CB, Steinberg GD, Marshall FF, et al: Local re-currence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy. J Urol 144:1137, 1990

250- Urol. 2008 Mar;179(3):873-8; discussion 878. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.076. Epub 2008 Jan 25

251- Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, Crawford ED Surgical factors influence bladder Cáncer outcomes: a cooperative group report J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2781-9. Epub 2004 Jun 15

252- Steven K, Poulsen AL. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. J Urol. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1218-23; discussion 1223-4. Epub 2007 Aug 14

253- Pressier LB, Petrylak DP, Oisson CA. Invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Prognosis and management. In Oesterlig JE and Richie JP Urologic Oncology, WB Saunders Philadelphia 1997, cap. 18, pp 275.

254- Adrian Treiyer, Matthias Saar, Zentia Bütow, Jörn Kamradt, Stefan Siemer, Michael Stöckle Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy: Surgical and oncological outcomes Vol. 38 (3): 324-329; May - June, 2012 Int Braz J Urol

255- Hellenthal NJ, Hussain A, Andrews PE, et al. Surgical margin status after robot assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. J Urol 2010 Jul;184(1): 87-91

256- Resnick MI, O'Conor VJ. Segmental resection for carcinoma of the bladder: review of 102 patients. J Urol 109:1007,1973

257- Utz PC, Schmitz SE, Tugelso PD, Farrow GM. A Clinicopathologic evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder. Cáncer 32:1075, 1973

258- Witmore WF Jr. Bladder cáncer: an overview. Ca-A. Cáncer J 38:213,1988

259- Novick AC, Stewart BH. Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder. J Urol 116:570,1976

260- Van der Werf-Messing: Cáncer of the urinary bladder treated by interstitial radium implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:373,1978

261- Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, Johnston OL. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. Cáncer Res 37:2895, 1977

262- Flocks RH. Treatment of patients with carcinoma of the bladder. JAMA 145:295, 1951

263- Withmore WE Jr. Management of invasive bladder neoplasms. Semin Urol 1:34, 1983

264- Rodel C, Weiss C, Saver R; Trimodality treatment and selective organ preservation on bladder Cáncer. J Clin Oncol 24:5536-43, 2006

265- Flocks RH: Treatment of patients with carcinoma of the bladder. JAMA 145:295,1951

266- Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE: Does a stage pT0 confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder Cáncer? J Urol 152:393,1994

267- Blandy JP, England HR, Evans SJW, Hopstone HF; Mair GMM, Mantel BS, Oliver TRD, Paris AMI, Risdon RA. Tsub índice bladder Cáncer the case for salvage cystectomy. Br J Urol 52:506, 1980

268- Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of Ta bladder Cáncer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy Br J Urol 54:136,1982

269- Shipley WU, Cummings KB, Cooms LJ, Hawkins IR, Einstein AB, Penick G. 3.000 rad

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

preoperative irradiation followed by prompt radical study of patient tolerance and pathologic downstaging. *J Urol*. 127:48, 1982

270- Shipley WU, Prout GR. Jr., Kaufman D, Perrone TL. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognosis factors for improved survival with full-dose irradiation. *Cáncer* 60:514,1987

271- Quilty PM, Hargreave TB, Smith G, Duncan W. Do normal mucosal biopsies predict prognosis in patients with transitional cell carcinoma of bladder treated by radical radiotherapy? *Br J Urol* 59:242, 1987

272- Chougule P, Aygun C, Salazar O, Young J. Jr., Prempre T, Amin P Radiation therapy for transitional cell bladder carcinoma. *Urology* 32:91,1988

273- Jakse G, Fritsch E, Frommhold H. Combination of chemotherapy and irradiation for non-resectable bladder carcinoma. *World J Urol* 3:121,1985

274- Gospadarowicz MK, Warde P: The role of radiation therapy in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:147,1992

275- López G.. Tratamiento Conservador del órgano en el cáncer de vejiga profundo. *Boletín Urológico*, Vol III, No 1, Feb. 2003

276- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, Coen JJ, Kowronski RY, Paly JJ, McGovern FJ, Zietman AL. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder Cancer: the MGH experience. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):705-11. doi: 10.1016/j.eururo.2011.11.010. Epub 2011 Nov 12

277- Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Shipley WU Organ conservation in invasive bladder Cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1772-6

278- Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG: Treatment of T3 bladder Cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy; second report and review. *Br J Urol* 54:136, 1982

279- Maffezzini M, Tomelli T, Villa E, et al: Systemic preoperative chemotherapy with cisplatin, methotrexate and vinblastine for locally advanced bladder Cancer: local tumor response and early follow-up results. *J Urol* 145:741, 1991

280- Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9

281- Chism DD, Woods ME, Milowsky MI. Neoadjuvant paradigm for accelerated drug development: an ideal model in bladder Cancer. Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, North Carolina 27599, USA. *Oncologist*. 2013;18(8):933-40

282- Canter D, Viterbo R, Kutikov A, et al. Baseline renal function status limits patient eligibility to receive perioperative chemotherapy for invasive bladder Cancer and is minimally affected by radical cystectomy. *Urology* 2011;77:160-5.

283- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.

284- Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder Cancer: longterm results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-7.

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

- 285- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder Cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Jun;361:1927-34.
- 286- Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9.
- 287- Sherif A HL, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomized prospective Nordic trials. *Urology* 2006;68(Suppl 1):137, MP-1307.
- 288- Günter Niegisch, Anja Lorch, Michael J. Droller, Hugh J. Lavery, Kristian D. Stensland, Peter Albers. Neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder Cancer: which patients benefit? *Eur Urol* 2013;64:355-7.
- 289- J.A. Witjes (chair), E. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis, G. Gakis, T. Le Bret, M.J. Ribal, A. Sherif. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology 2013
- 290- Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder Cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1998 Jun;207(3):791-7
- 291- Nishimura K, Fujiyama C, Nakashima K, et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiation therapy on MRI staging in invasive bladder Cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. *Int Urol Nephrol* 2009 Dec;41(4):869-75
- 292- Outcomes and prognostic factors in patients with a single lymph node metastasis at time of radical cystectomy Michael Rink, Jens Hansen, Eugene K. Cha , David A. Green , Marko Babjuk, Robert S. Svatek , Evangelos Xylinas Scott T. Tagawa , Talia Faison , Giacomo Novara, Pierre I. arakiewicz , Siamak Daneshmand, Yair Lotan, Wassim Kassouf, Hans-Martin Fritsche, Armin ycha, Evi Compoj, Derya Tilki,Patrick J. Bastian, Felix K. Chun, Roland Dahlem, Douglas S. Scherrand Shahrokh F. Shariat *BJU International* Volume 111, Issue 1, pages 74–84, January 2013
- 293- Cancer Meta-analysis Collaboration:Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle invasive bladder Cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012,23-695
- 294- Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 17:3173-81, 1999
- 295- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al: Preliminary results of methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin (M-VAC) in advanced urothelial tumors. *J Urol* 133:403-407, 1985
- 296- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder Cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18:3068- 77, 2000
- 297- Kassouf W, Spiess PE, Siefker-Radtke A, Swanson D, Grossman HB, Kamat AM, et al, Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

bladder: a contemporary review of the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2007 Aug 15;110(4):764-9

298- Jones MA, Bloom HJ, Williams G, Trott PA, Wallace DM, The management of squamous cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1980 Dec;52(6):511-4

299- Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al: Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic Cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 75:606-7,1997

300- Dreicer R, Gustin DM, See WA, et al: Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy [see comments]. *J Urol* 156:1606-8,1996

301- Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 12:2264-70, 1994

302- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 15:1853- 7,1997

303- De Wit R, Kruit WH, Stoter G, et al: Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial Cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 78:1342-5,1998

304- Dimopoulos MA, Deliveliotis C, Moulopoulos LA, et al: Treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function with single-agent docetaxel. *Urology* 52:56-60,1998

305- Bellmunt J, von der Masse H, Mead G, et al, Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial Cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 40987. *J Clin. Oncol.* 2012;30:1107

306- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al, Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial Cancer who are unfit for cisplatin based chemotherapy: EORTC study 30986 *J Clin Oncol.* 2012;30:191

307- Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al, Phase III study of sunitinib in patients with metastatic urothelial Cancer. *J Clin. Oncol.* 2010;28;1373

308- Gricas P, Naus DM, Stadler WM, et al, Randomized phase II trial of maintenance sunitinib versus placebo following response to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). *J Clin. Oncol.* 2011;29:1525

309- National Institutes of Health Clinical Trials database. <http://www.clinicaltrials.gov/>.

ANEXO

REVALORIZACION DE LA CIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER INFILTRANTE DE VEJIGA

Fernando P. Secin

Urólogo Oncólogo de la Fundación San Lázaro y CEMIC, Buenos Aires, Argentina

La historia natural de cáncer infiltrante de vejiga requiere un tratamiento agresivo, tanto a nivel local y como a nivel sistémico.

Hasta antes de la publicación de estudios aleatorizados en el año 2003 demostrando la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante, el tratamiento aceptado para el cáncer infiltrante de vejiga era la cistectomía radical con linfadenectomía pelviana bilateral. [1,2].

Sin embargo, distintas estrategias han desafiado este paradigma en un esfuerzo por mejorar la supervivencia global. Actualmente, su principio terapéutico incluye un tratamiento combinando de quimioterapia perioperatoria con una cistectomía radical que debe cumplir con ciertos estándares de calidad técnica.

Estándares de calidad técnica de una cistectomía radical incluyen un meticuloso cuidado de los campos operatorios, márgenes quirúrgicos negativos, linfadenectomía adecuada, minimización del sangrado, tiempos quirúrgicos razonables, reconstrucción de las vías urinaria y digestiva, y meticuloso cuidado perioperatorio.

Sin embargo, pareciera que en los últimos años se ha puesto mucho mas énfasis en la necesidad de realizar quimioterapia perioperatoria, especialmente neoadyuvante, que en la noción que sólo una cistectomía radical adherida a estrictos principios oncológicos puede conducir a resultados duraderos en pacientes con cáncer órgano-confinado. [1] (cabe preguntarse cuanto de esto ha sido y es fogueado por la industria farmacéutica)

Cierto es que las micrometástasis son una de las principales causas de fracaso a corto y mediano plazo lo que justifica la administración de quimioterapia perioperatoria, sin embargo, la mejor quimioterapia nunca va a poder reemplazar una cirugía insuficiente o de mala calidad.

Cierto también es que la neoadyuvancia con quimioterapia basada en cisplatino ofrece una reducción del 5% en la supervivencia global (50% vs 45%; HR:0.87;p= 0.016) y del 14% en la mortalidad específica por cáncer de vejiga [3, 4].

Sin embargo, la necesidad de realizar una cistectomía radical que cumpla con los mejores estándares de calidad técnica adquiere mayor relevancia en el ámbito latinoamericano donde la administración de quimioterapia perioperatoria se ve claramente dificultada por diversas causas a saber: indisponibilidad de medicamentos, trabas burocráticas para su obtención, baja complacencia y pobre nivel sociocultural de los pacientes, elevados costos, falta de logística institucional, avanzada forma de presentación de los pacientes, mas allá de otras causas estrictamente médicas y que hacen que su utilización siga siendo baja en países del primer mundo, como ser avanzada edad, disfunción renal [5], toxicidad, demora en la realización de la cistectomía o falta de convicción por parte de los

CAPITULO II - CÁNCER DE VEJIGA

médicos tratantes.

REFERENCIAS:

- 1- Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder Cáncer. J Urol 2007;177:437–43.
- 2- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemo-therapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder Cáncer. N Engl J Med 2003;349:859–66.
- 3- Advanced Bladder Cáncer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder Cáncer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:1927–34.
- 4- Advanced Bladder Cáncer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder Cáncer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Eur Urol 2005;48:202–6, discussion 205–6.
- 5- Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cáncer 2006;107:506–13.

CAPITULO III

CÁNCER DE PRÓSTATA

**Dr. Levin Martínez, Dr. Federico López, Dra. Mariana Bastiani ,
Dra. Mariana Bogliachini, Dr. Matías Mancebo, Dra. Uruguay Rodríguez
Dra. Natalia Vivas, Dr. Juan Yandian**

CÁNCER DE PRÓSTATA

INTRODUCCIÓN

Los cambios en Cáncer de Próstata (CP) en los últimos 10 años han sido enormes y en todas las áreas, probablemente sea el tumor que más se ha beneficiado en la aplicación clínica de los avances en genética, marcadores moleculares, imagenología, cirugía mínimamente Invasiva y terapias sistémicas.

El screening de CP ha sido motivo de gran debate en los últimos 2 años desde la publicación de 2 estudios epidemiológicos sobre el tema (PLCO y ERSPC) con hallazgos aparentemente contradictorios.

Sin embargo el análisis de ambos trabajos permite ver que tienen algunas diferencias importantes a la hora de compararlos y que ello puede influir en los resultados.

El resultado del PLCO es que no se obtuvo beneficio en la sobrevida en el grupo screening frente al control, en tanto el ERSPC refiere una disminución de la mortalidad del 30% ,con un número de pacientes a tratar (NPT) de 48 para evitar una muerte, pero que en el brazo con seguimiento más prolongado (GOTEBORG) este número disminuye a 20 y si se considera la población de hombres sanos, sin otro riesgo de muerte que no sea el CP, el NPT es solo de 5.

Además PLCO tiene un seguimiento de 7 años frente a 9 del ERSPC y 14 del GOTEBORG, en PLCO la contaminación del grupo control fue muy alta, cercana al 40% y la adherencia a biopsia de próstata muy baja.

Por otro lado ERSPC y su brazo GOTEBORG encontraron una disminución del 40% de casos de enfermedad avanzada.

A esto se suman datos epidemiológicos del SEER que muestran una disminución del 40% de la mortalidad y un aumento de los casos en estadios iniciales (75%).

Esto ha llevado que las diferentes sociedades médicas realicen recomendaciones con algunas diferencias respecto al screening del CP, pero lo que es claro es que existe evidencia de estudios clínicos y evidencia epidemiológica de que el uso de PSA es beneficioso para la población de riesgo de CP.

El concepto actual mas aceptado es el del "screening personalizado", discutido con el paciente, ajustado a su edad, antecedentes familiares de CP y PSA inicial basal.

Si el screening con PSA en poblaciones generalizadas puede ser discutido, no lo es su uso individualizado en los pacientes que acuden a la consulta. Una de las mayores críticas a los estudios con PSA ha sido la realización de biopsias innecesarias y de sobrediagnósticos.

En realidad lo que genera mayor morbilidad a nuestros pacientes es el sobretratamiento y no el sobrediagnóstico y en este sentido es que debemos buscar evitar sobretratamientos en los pacientes de bajo riesgo de morir por su CP y desarrollar mejores técnicas de tratamiento para aquellos que si tienen riesgo de fallecer por su tumor. Este es el desafío actual.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

La decisión de cuando re-biopsiar un paciente debe basarse en parámetros clínicos, de laboratorio, de la biopsia previa, genéticos-moleculares y de RM con estudios funcionales.

De esta manera disminuimos el numero de biopsias innecesarias y el sobrediagnóstico de Cánceres de próstata insignificantes.

En la estadificación de los pacientes con CP de Bajo Riesgo, la realización de estudios continua siendo controversial, en cambio en los pacientes de Alto Riesgo la RNM Multiparamétrica para valoración locoregional y con nano-partículas para la estadificación ganglionar es un avance considerable en los últimos años.

El PET con colina ha logrado una indicación clara en los pacientes con falla bioquímica post tratamiento radical, las demás indicaciones del PET son más discutibles.

La estratificación de los pacientes según los Criterios de D'Amico y el uso de la RNM multiparamétrica han permitido clasificar mejor los CP y con ello ofrecer a cada paciente el tratamiento que pueda ser más beneficioso para él.

Los estudios genómicos para identificar los CP más agresivos y poder planificar así la terapéutica más correcta, son ya usados en forma rutinaria en algunos centros.

En los CP de Bajo Riesgo el nuevo paradigma es la Vigilancia Activa (VA), este concepto moderno de VA implica algunos criterios que deben ser seguidos en la selección de los enfermos y que son: una correcta biopsia, un informe histológico detallado y confiable, una comprensión y aceptación del paciente de los protocolos de vigilancia, monitoreo clínico y de PSA, re-biopsias estadificadoras y eventualmente RM multiparamétrica.

Con estos criterios 2/3 de los pacientes nunca salen de la VA, logrando así disminuir la morbilidad del sobretratamiento en pacientes que quizás nunca fallezcan por su CP.

Otras opciones para este grupo de pacientes, si no desean la vigilancia, son las terapias focales, la radioterapia en sus diferentes modalidades y la cirugía.

El pequeño grupo de pacientes de Riesgo Intermedio es el que presenta opciones de tratamiento con resultados similares tanto con radioterapia (RT) como con cirugía y es en el que hay menos controversias.

En pacientes de Alto Riesgo la cirugía es el pilar fundamental y la linfadenectomía extendida debe ser incorporada a la prostatectomía radical (PR) para mejorar los resultados oncológicos en estos enfermos.

La posibilidad de asociar RT (adyuvante o de rescate) y/o hormonoterapia (HT) en estos pacientes, dependiendo del PSA post operatorio inmediato, de los hallazgos patológicos de la pieza y de la preferencia del paciente, es también un tema de actualidad. La tendencia podría decirse, es a la RT de rescate diferida con PSA menor a 0,5ng/ml.

En la línea de tratamiento multimodal también se sitúan los pacientes considerados de Muy Alto

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Riesgo (PSA \geq 40, posible N+, T3b-T4).

En los pacientes con CP Localmente Avanzado, cuyo tratamiento más aceptado era la RT con HT, la cirugía ha tenido en los últimos años un papel preponderante, siendo actualmente una de las grandes controversias el tratamiento en este estadio.

Ante el fracaso de un tratamiento pretendidamente curativo, la hormonoterapia es la conducta más comúnmente empleada, sin embargo están ganando espacio la Prostatectomía de Rescate y la Linfadenectomía de Rescate así como posibles segundos tratamientos radiantes o uso de drogas quimioterápicas.

El cáncer metastásico presenta los mayores avances en su etapa de resistencia a la castración, en esta situación la combinación de nuevas hormonoterapias (Abiraterona, Enzalutamida), quimioterapias (Docetaxel, Cabacitaxel), Radio 223 y Sipuleucel_T, han llevado la expectativa de vida de 30 para 50 meses.

Para finalizar, en los últimos años ha aumentado la evidencia del deterioro del capital óseo en el hombre mayor de 60 años y en particular con cáncer de próstata.

Esto obliga a un mejor estudio de nuestros pacientes antes de instaurar tratamientos hormonales e indicar con más frecuencia ejercicio físico, Vitamina D, reposición de calcio y drogas (Bifosfonatos - Denosumab) que intentan disminuir los eventos óseos que tanto deterioran la calidad de vida en estos enfermos.

GENERALIDADES

El cáncer de próstata(CP) constituye actualmente la neoplasia más frecuente del hombre, representando aproximadamente 20% del total de los casos, superando en frecuencia a los tumores de pulmón y colon.

Su comportamiento biológico, en ocasiones poco agresivo, hace que la proporción de muerte por esta enfermedad sea inferior a los casos de mortalidad en cáncer de colon o pulmón.

El descubrimiento del Antígeno Prostático Específico (PSA) y con ello el incremento diagnóstico de tumores localizados, cambió radicalmente el enfoque terapéutico y pronóstico de ésta enfermedad.

Realizar un screening puede llevar a un sobrediagnóstico, definido como la detección por screening de una enfermedad que no llegaría nunca a manifestarse clínicamente.

Así mientras el riesgo de morir de cáncer de próstata se mantiene en 1/34, el riesgo de ser diagnosticado ha pasado de 1/11 a 1/6. El porcentaje de sobrediagnóstico en el ERSCP (Estudio randomizado europeo de cribado para el cáncer de próstata) se ha calculado que está entre un 23 y un 42%.

Otra consecuencia directa del sobrediagnóstico es el sobretratamiento, siendo de claro conocimiento que los procedimientos terapéuticos con intención de curar como la prostatectomía y la

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

radioterapia no son inocuos (1).

Se debe evitar el sobretratamiento desarrollando terapias adecuadas, ajustadas a las necesidades del paciente, y al pronóstico del cáncer diagnosticado.

El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y marcadores pronósticos y modalidades de imágenes son necesarias de forma urgente para aumentar el valor predictivo de las pruebas de cribado (2).

INCIDENCIA

La incidencia de una enfermedad, se refiere al riesgo de desarrollar la misma durante un periodo temporal específico. Representa el número de casos nuevos diagnosticados y habitualmente se expresa cada 100.000 habitantes.(3)

La prevalencia se refiere al número de habitantes que realmente tienen la enfermedad durante un periodo determinado, y estos representan el número total de casos existentes durante ese lapso.

La tasa de mortalidad es el número de muertes por unidad de población por año y la tasa de mortalidad específica de la enfermedad, se refiere al número real de muertes debidas a esa enfermedad específica..(3)

El número de casos de cáncer de próstata varía geográficamente con áreas de mayor o menor prevalencia, por ejemplo en China su incidencia de nuevos casos por año es de 0.8 por cada 100.000 habitantes, en tanto en algunas ciudades de EE.UU. alcanza a 100 nuevos casos por cada 100.000 habitantes año..(3)

En Uruguay la incidencia del mismo es por tasa ajustada 55,67 durante el período de 2002 a 2006 (expresada en casos por 100000) o 6661 casos en igual periodo. Y la mortalidad de 22.32 para el mismo período.(3)Su incidencia aumenta con la edad y con los antecedentes familiares directos de cáncer de próstata.

El cáncer de próstata es poco frecuente antes de los 50 años y su incidencia aumenta progresivamente con la edad, cerca de 60 a 70 % de los hombres mayores de 80 años presentan una neoplasia primaria de la próstata cuando son sometidos a biopsias o en estudios anatomopatológicos de la glándula prostática.

El riesgo de un hombre de desarrollar un cáncer de próstata durante su vida es de 1 en 6 o 15,4% y este riesgo aumenta claramente con la edad..(4)

El comportamiento biológico del cáncer de próstata en hombres jóvenes parecería ser más agresivo.(5)

ETIOPATOGENIA

El origen del adenocarcinoma de próstata es desconocido, existen interacciones multifactoriales (factores genéticos, hormonales, infecciosos) que podrían explicar el desarrollo de esta enfermedad.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

FACTORES DE RIESGO

Incluyen la edad, raza, historia familiar y factores higiénicos dietéticos.

Edad:

Es el factor epidemiológico más importante, se estima que el 70 % de los hombres de más de 80 años son portadores de un cáncer de próstata.

Raza:

En EE.UU. los afro americanos tienen una incidencia mayor de ésta enfermedad y presentan al momento del diagnóstico estadios más avanzados y tumores más indiferenciados con menor supervivencia cuando son comparados con grupos de americanos y europeos anglosajones.(6)

Historia Familiar:

Antecedentes de cáncer de próstata en la familia se asocian con un riesgo estadístico 2 a 3 veces mayor de padecer la enfermedad.

Este riesgo es de 2,5 para pacientes con padres portadores de cáncer de próstata y 5,3 para quienes presentan hermanos y padres con esta enfermedad.

Además éste tipo familiar de cáncer de próstata se caracteriza por una presentación a edades más tempranas, este hecho sugiere que el screening del cáncer de próstata debería ser más precoz y riguroso en ésta población de pacientes. (7)

Dieta:

Una dieta rica en grasas (fundamentalmente grasas insaturadas) aumenta el riesgo de cáncer de próstata tal vez por interferencia en el metabolismo de las hormonas sexuales. Otro factor implicado como protector del cáncer de próstata es la dieta rica en vitamina A. (8)

En suma: La edad es el factor epidemiológico mas importante, también son factores de riesgo la raza negra, antecedentes familiares directos de CP y una dieta rica en grasa.

QUIMIOPREVENCIÓN

La quimiopreención del cáncer de próstata, definida como el uso de agentes naturales o farmacológicos con el propósito de prevenir la iniciación o demorar la progresión del tumor, es un tema de gran interés en la actualidad.

La progresión de un cáncer de próstata latente a enfermedad manifiesta, incluye la expresión de múltiples genes que interactúan con diversos factores ambientales (dietas ricas en grasa, obesidad, stress), dando como resultado final el desarrollo de un cáncer de próstata clínicamente activo.

Los grupos de pacientes con riesgo elevado de desarrollar cáncer de próstata, parecen ser los que más podrían beneficiarse hoy, de esta modalidad terapéutica, aunque esto es aún controversial.

Éstos grupos de riesgo incluyen: hombres mayores de 40 años, con índices de PSA elevados para

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

la edad, pacientes con antecedentes familiares de cáncer de próstata, pacientes con PSA elevado y biopsias negativas y pacientes con PIN de alto grado o ASAP.

Los agentes quimiopreventivos que están siendo utilizados en cáncer de próstata incluyen antiandrógenos, vitamina E y selenio, soja y derivados de la vitamina D.

Antiandrógenos:

La quimiopreprofilaxis con Finasteride y Dutasteride en los Ensayos Clínicos PCPT y REDUCE, disminuyó la incidencia de cáncer de próstata, pero la evidencia es insuficiente en cuanto a su efecto en la mortalidad.

El Finasteride disminuyó incidencia de cáncer de próstata, pero en cambio se notó un aumento en la incidencia tumores de alto grado (Gleason 8 -10). Sin embargo no hubo efectos sobre la mortalidad.(9)

Con Dutasteride también disminuyó la incidencia sobre todo de tumores de bajo y moderado grado (Gleason 5-6), sin efectos en la mortalidad. (10)

Algunos autores han intentado explicar el aumento del diagnóstico de CP de mayor agresividad en las biopsias prostáticas hechas en el desarrollo de estos ensayos clínicos, con el argumento que estos tumores ya estarían presentes al momento de iniciar el ensayo y que son diagnosticados en la evolución por la disminución del tamaño prostático generado por los 5ARI que permite mayor sensibilidad de las biopsias posteriores.

Es discutible este concepto de que los CP de Alto Riesgo encontrados en los estudios con 5 ARI se deben a disminución del tamaño prostático.(11)

Thompson publico en 2013 los resultados a largo plazo para tumores con Gleason 7 o más , luego de 15 años de seguimiento, la sobrevivida global no fue mejor en el grupo tratado con Finasteride.(12)

Es importante tener en cuenta los efectos adversos que genera la quimiopreprofilaxis con 5 ARI; como disfunción eréctil, pérdida de la libido, disminución del volumen de eyaculación y ginecomastia, teniendo como ventaja la mejoría de los síntomas del tracto urinario inferior.

Ante la falta de evidencia contundente, en 2010 la FDA decidió no aprobar la quimiopreprofilaxis con 5ARI.

Vitamina E :

Incluir en la dieta un suplemento de vitamina E parece aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata.(13)

Soja:

La soja tiene una acción antiestrogénica, antiandrogénica, antioxidante y efectos antiproliferativos y proapoptóticos.

Vitamina D:

La hipótesis de una relación entre déficit de vitamina D y cáncer de próstata surge de la obser-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

vación que: a) existe una deficiencia de vitamina D con la edad, b) la melanina inhibe la síntesis de Vitamina D, c) el promedio de muerte en Estados Unidos, muestra una asociación negativa con la radiación ultravioleta.

Los efectos inhibitorios de ésta vitamina estarían relacionados con una actividad antiproliferativa, con detención del ciclo celular en G1. (14)

En los próximos años, el uso crónico de éstos elementos asociado a regímenes dietéticos pobres en grasas, nos demostrarán la real utilidad de la quimioprevención en el cáncer de próstata.

Un reciente Meta-análisis publicado sobre quimioprolifaxis en CP, concluye que: los 5 ARI tienen poco o ningún papel en la quimioprolifaxis del CP, que la Vitamina E puede aumentar el riesgo de CP y el Selenio no posee ningún beneficio. (15)

GENÉTICA

Creemos que una forma útil de ordenar los innumerables genes en estudio, es dividir en tres grandes grupos a los mismos. De este modo, una forma de clasificarlos puede ser:

- Genes con implicancia diagnóstica.
- Genes con implicancia pronóstica.
- Genes con implicancia terapéutica.

Debemos destacar que muchos de ellos tienen un rol no solo diagnóstico sino también pronóstico y terapéutico, tal es el caso de la fusión del gen TMPRSS2-ERG (T/E), uno de los más estudiados al día de hoy.

Los genes de fusión se forman cuando dos cromosomas o dos regiones del mismo, se rompen y cambian de posición dando lugar, en ocasiones, a un nuevo gen (llamado gen quimérico) con una nueva función.

La fusión T/E se ve en el tejido tumoral pero rara vez en tejido normal, por lo tanto podría ser un posible marcador diagnóstico y pronóstico. Dicha fusión se observó en el 54.2% de los tumores de próstata.

Se observó además que la sobreexpresión de ERG estimula la migración celular y la invasión mientras que su disminución disminuye la propiedad invasiva de la célula. (16)

Otro de los genes (con implicancia diagnóstica) estudiado ampliamente, y que ya se encuentra en uso en diferentes lugares es el PCA-3 (DD3).

Se trata de un gen que codifica para un ARN mensajero (ARNm) no codificante con alta tasa de expresión en el tejido tumoral prostático, y cuya función aún no se esclarece.

Su determinación se puede realizar en orina luego de masaje prostático, y sería mucho más específica que el PSA. (17)

Su utilidad radica en que podría predecir los resultados de la biopsia de forma más precisa que

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

las pruebas que emplean el PSA, reduciendo las probabilidades de que se den resultados falsos positivos (FP). (18)(19)

Según el trabajo realizado por Jack Groskopf 9, el PCA3 se sobreexpresa en el 95% de los cánceres de próstata analizados, con una media de 66-veces más en comparación con el tejido adyacente de próstata no neoplásico.

Cuando se utiliza la biopsia de próstata como la comparación al método, el resultado mostro una la sensibilidad del 69% y una especificidad de 79% del PCA3 respecto al PSA. Siendo para el PSA sensibilidad de 81% y especificidad de 28%. Resultados similares a los de Hessels et al (20).

Se continúa trabajando en diferentes estudios cuyo objetivo es obtener una especificidad mayor que la del PSA en sangre. El prototipo de ensayo PCA3 APTIMA a que hace referencia este trabajo ha dado resultados alentadores. (21)(22)

En cuanto a los genes con implicancia pronóstica destacamos el papel de dos genes supresores p53 y PTEN; el primero, cuya alteración produce una disminución del tiempo libre de recaída bioquímica luego de la prostatectomía radical, 10y el segundo asociado a un Gleason mayor de 7, metástasis ganglionar y también recaída bioquímica más precoz.(17)

Por otro lado se está trabajando en BRCA2: las mutaciones deletéreas en BRCA2 representan un grave riesgo para hombres con cáncer de próstata.

Y se correlacionan con una edad temprana de inicio y mal pronóstico. Se encontró evidencia de vinculación en el 13q12 y la fusión T/E positiva.

El intercambio BRCA2 V27281 parece representado en los casos familiares no seleccionados con el estado de fusión en comparación con los controles.(23)

Se está investigando que los hombres que llevan una forma mutada del gen BRCA2 parecen sucumbir a este tipo de cáncer una década antes que aquellos con una versión más común del gen.

El conocimiento de BRCA2 se remonta a 1995, cuando los investigadores identificaron por primera vez este gen y comenzaron a entender su efecto sobre el cáncer de mama.

Las mujeres con mutaciones en cualquiera de BRCA2 o el gen BRCA1 presentaban un aumento de siete veces en el riesgo de cáncer de mama.

En años recientes, los científicos han comenzado a reconstruir cómo mutaciones BRCA2 también influir en la salud de los hombres.

Los estudios han encontrado que los hombres que llevan a ciertas variantes de BRCA2 corren un riesgo dos veces mayor de cáncer de próstata, y son seis veces más propensos a desarrollar cáncer de páncreas que las personas con una versión normal del gen.

A su vez la presencia de esta mutación parece tener relación con el pronóstico de los portadores de la misma.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Para estudiar dicho punto se estudiaron 527 pacientes con biopsias positivas para cáncer de próstata.

Los investigadores analizaron el ADN de estas muestras y se encontró que, 30 de los hombres en los que se encontró un tipo de mutación BRCA2, tenían un promedio del tiempo de supervivencia de 2,1 años después de su diagnóstico de cáncer - una década más corta que los pacientes con el gen normal, que vivían 12,4 años en promedio.

Por otra parte, el nuevo estudio reveló que los portadores de la mutación genética heredada recibieron su diagnóstico de cáncer a una edad promedio de 69 - cinco años antes que los que están libres de la mutación.

Se sugiere que los hombres con antecedentes de cáncer de mama BRCA2 relacionadas en su familia comienzan exámenes de próstata a la edad de 45 años, pocos años antes de la edad generalmente recomendada de 50, ya que el tener una versión defectuosa del gen BRCA2 hace que el cáncer sea más probable debido al gen que codifica para una proteína implicada en la reparación del ADN.(24)

Una de las últimas publicaciones (año 2013) en cuanto a genética en cáncer de próstata es justamente referida a un estudio realizado en 2019 pacientes con cáncer de próstata, en los que se estudió la mutación de BRCA1 y BRCA2 entre otros.

La conclusión fue la confirmación de que las mutaciones BRCA1 / 2 confiere un fenotipo de CP más agresivo, con una mayor probabilidad de afectación ganglionar y metástasis a distancia. Las mutaciones BRCA están asociadas con resultados de supervivencia pobres y esto debe ser considerado para adaptar el manejo clínico de estos pacientes.(25)

Finalmente resta mencionar los genes con implicancia terapéutica, como ya se comentó al inicio, la fusión del gen T/E, tiene un rol en el tratamiento.

Los casos T/E +, parecen responder bien a fármacos agonistas del receptor de estrógenos (RE) y antagonistas del receptor de estrógenos.

También existen ensayos clínicos con el acetato de abiraterona, molécula que bloquea la señalización androgénica inhibiendo el citocromo P17, y que muestran resultados prometedores en pacientes con T/E. (17)

En la actualidad se sabe que el ácido araquidónico (AA) y la vía de las prostaglandinas están implicados en la carcinogénesis del cáncer de próstata.

Se han estudiado unos 36 genes de la vía del AA. Los resultados mostraron que PLA2G7 (factor activador de plaquetas), HPGD (15-hidroxy prostaglandin deshidrogenasa), EPHX2 (eposido hidrolasa) y CYP4F8 (4F8 citocromo P 450) son altamente expresados en el cáncer de próstata .

Estos cuatro genes son también esenciales para el crecimiento y supervivencia de las células. Es conocido el papel del AA en la señalización celular de la vía inflamatoria y se ha estudiado que

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

esta se encuentra implicada en la carcinogénesis del CP. Parece ser que la síntesis del AA induce la producción de andrógenos en el CP.

Lo que sugiere una contribución también a la activación del AR (receptor de andrógenos), sobre todo en la resistencia a la castración.

La enzima codificada por PLA2G7, es un miembro de la familia del AA. El aumento en la expresión de PLA2G7 se asocia con ERG positivo en los CP y se encuentra aumentado en comparación con próstatas normales.

Además el silenciamiento de ERG reduce la expresión de PLA2G7 mRNA en los casos ERG positivo.

A su vez se observó que los CP ERG positivos, son vulnerables a los inductores del estrés oxidativo, presentando bajos niveles de metaloproteínas, teniendo estas un claro papel como protectoras frente al estrés oxidativo.

En los CP que expresan ERG y PLA2G7 se documentó una disminución en la expresión de metaloproteínas (MT1X) y 2A (MT2A), esto se confirma por técnica QRT-PCR (PCR de transcriptasa inversa) en las muestras de CP primario.

Se investigó también que el silenciamiento de PLA2G7 sensibiliza a las células de Cap. a los daños causados por el estrés oxidativo, lo que lleva a reducir la viabilidad celular. En la actualidad se está estudiando si existe una relación funcional entre ERG y PLA2G7.

Se sugiere que PLA2G7 podría tener utilidad como biomarcador y blanco terapéutico especialmente en tumores ERG positivo, dado su vulnerabilidad a la disminución de las metaloproteínas en relación al estrés oxidativo.

A modo de conclusión, debemos decir que son muchos los trabajos referidos al tema, y que si bien cada día, son más los genes relacionados al cáncer de próstata, falta mucho por descubrir, estudiar, analizar para poder llegar a tener trabajos con un nivel de evidencia lo suficientemente fuerte que nos permitan poder realizar a cada uno de nuestros pacientes el diagnóstico más certero, establecer un pronóstico y un tratamiento lo más individualizado posible.

De esta forma quizás logremos ser lo menos invasivos posible, con resultados cada día mejores en lo oncológico y en calidad de vida.(26)

En suma: PCA3 que podría predecir los resultados de la biopsia de forma más precisa que las pruebas que emplean el PSA, las mutaciones BRCA1 / 2 confiere un fenotipo de CP más agresivo, con una mayor probabilidad de afectación ganglionar y metástasis a distancia, mutaciones deletéreas en BRCA2 representan un grave riesgo para hombres con cáncer de próstata y se correlacionan con una edad temprana de inicio y mal pronóstico. Los casos T/E +, parecen responder bien a fármacos agonistas del receptor de estrógenos y antagonistas del receptor de estrógenos.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

PATOLOGÍA

Más del 95% de los tumores de próstata son adenocarcinomas, el restante 2 a 5% está representado por sarcomas (fundamentalmente en la infancia y juventud), carcinoma epidermoide y carcinoma de células transicionales.

Los adenocarcinomas de próstata se originan en los acinos prostáticos y se localizan fundamentalmente en la periferia de la glándula (70%).

GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico de los adenocarcinomas de próstata constituye un importante factor pronóstico, relacionándose con el comportamiento biológico del tumor y la sobrevida del paciente.

El sistema más ampliamente utilizado para la valoración histológica del cáncer de próstata es el Score de Gleason que valoriza principalmente el patrón glandular y la relación entre glándula y estroma prostático. (27)

Los tumores son clasificados en 5 grados determinándose como grado 1 las lesiones más diferenciadas y como grado 5 las lesiones más indiferenciadas.

Como los adenocarcinomas de próstata presentan más de un patrón histológico, el diagnóstico final de la escala de Gleason está dado por la suma del grado del patrón predominante y de un patrón secundario, lo que hace que las neoplasias más diferenciadas sean clasificadas como Score 2 (1+1) y las más indiferenciadas como Score 10 (5+5).

En los últimos años, los patrones 3 o inferiores fueron unificados en patrón 3, planteándose el interrogante de si los que antiguamente se informaban como Adenocarcinomas Patrón 1 o 2, no deben ser informados como lesiones indolentes (IDLE) y no como Adenocarcinomas.(28).

En base a estos hallazgos los adenocarcinomas de próstata son clasificados en: tumores bien diferenciados (Score Gleason 6), tumores moderadamente diferenciados (Score Gleason 7) y tumores indiferenciados (Score Gleason 8 a 10). (29) (30) (31)

La importancia de esta clasificación de los adenocarcinomas según el Score de Gleason es que está directamente relacionada con el estadio de la enfermedad y la sobrevida del paciente.

El 60% de los pacientes con Score entre 6-7 presentan enfermedad localizada a la próstata, mientras que el 80% de los casos con Score Gleason entre 8 y 10 presentan enfermedad extracapsular, metástasis linfáticas o metástasis a distancia.

Esta confiabilidad aumenta aún más si se asocian como variables pronosticas el antígeno prostático específico y el estadio clínico.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

LESIONES FRECUENTEMENTE ASOCIADAS AL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

Dos hallazgos histológicos frecuentemente informados en las biopsias prostáticas (PBP) son: la hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) o proliferación microacinar atípica (ASAP) y la neoplasia intraepitelial prostática (PIN).

Existe unanimidad de que la biopsia prostática debe ser repetida en 3 a 6 meses, en caso de que se encontrara un foco de Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El riesgo de cáncer en la segunda biopsia con un diagnóstico previo de ASAP oscila en el 50%.

Los PIN pueden ser de bajo, moderado o alto grado (1, 2 y 3 respectivamente).

Desde el punto de vista pronóstico, sólo tienen significado los PIN de alto grado (PIN 3), y las lesiones de PIN de bajo grado (PIN 1 y 2), no deberían ser notificadas en los dictámenes anatómopatológicos por: escasa reproducibilidad de los criterios diagnósticos, dudosa o baja capacidad de transformación maligna, y posible perjuicio para el paciente al etiquetarlo de una lesión con tan escaso riesgo.

Las lesiones de PIN de alto grado han de ser incluidas en los diagnósticos rutinarios, teniendo en cuenta que su presencia nos indica un mayor riesgo de cáncer prostático y éste es aún mayor si se acompaña de una elevación sérica del PSA.

Aunque parece ser que hay una relación causa efecto PIN-cáncer, y por lo tanto se puede considerar como una lesión de alto riesgo de transformación maligna, no se ha podido demostrar de una forma absoluta.

Si la lesión de PIN de alto grado es verdaderamente precursora, lo debe ser de carcinomas con patrón de Gleason 3, 4 y 5, con lo que se puede explicar la aparición de carcinomas indiferenciados desde el comienzo del desarrollo neoplásico.

Todo esto, junto al hecho de que la aparición de un PIN de alto grado aislado puede anteceder al desarrollo del cáncer en 10 o más años, hace que la actitud más sensata sea considerar al PIN de alto grado como un marcador histórico de cáncer, pero que no justifica un tratamiento radical. (32)

Respecto al seguimiento clínico de los pacientes con PIN de alto grado, el mismo puede realizarse mediante determinación de PSA, tacto rectal y/o PBP repetidas.

Hay que considerar la edad y expectativa de vida del paciente, valorando si se encuentra en condiciones de someterse a un tratamiento radical en caso de detectar cáncer de próstata.

Los valores de PSA y las anomalías observadas en el tacto rectal también son importantes ya que participarán en las decisiones a adoptar.

El PIN de alto grado es un importante factor predictor de cáncer, ya que cuando se realizan PBP subsecuentes, éste se detecta en 27 a 100% de los casos.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

El PIN de alto grado como hallazgo aislado ya no se considera indicación para repetir la biopsia, aunque sí lo es cuando es extenso. Un PIN de alto grado multifocal, es decir más de 4 fragmentos positivos o más del 50% de extensión en los cilindros, permite diagnosticar CP en la biopsia sucesiva en 1 de cada 3 pacientes. Si además del PIN de alto grado se detecta elevación del PSA y un tacto rectal anormal, la PBP debe repetirse inmediatamente, ya que la posibilidad de encontrar cáncer asociado es cercana al 90%. (33)

Frente a estos hallazgos y la frecuente asociación de PIN de alto grado con cáncer de próstata, algunos autores preconizan la quimioprevención del PIN, así como probablemente, del adenocarcinoma de próstata, vinculada fundamentalmente al uso de análogos de la vitamina D, vitamina A y su metabolito activo, el ácido retinoico, y el uso de inhibidores de la 5alfa reductasa (5 ARI). (32)

Esta conducta, como ya hemos mencionado, no es aceptada por todos los autores.

En suma: los adenocarcinomas de próstata son clasificados en: tumores bien diferenciados (Score Gleason 6), tumores moderadamente diferenciados (Score Gleason 7) y tumores indiferenciados (Score Gleason 8 a 10), las lesiones inferiores a Gleason 6, autores como Epstein, plantean que quizás debieran ser informadas como lesiones indolentes (IDLE) y no como Adenocarcinomas.

El riesgo de cáncer en la segunda biopsia con un diagnóstico previo de ASAP oscila en el 50%. Un PIN de alto grado multifocal, es decir más de 4 fragmentos positivos o más del 50% de extensión en los cilindros, permite diagnosticar CP en la biopsia sucesiva en 1 de cada 3 pacientes.

La asociación de ambas lesiones (PINSAP) se asocia fuertemente a CP en las rebiopsias.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad localizada suele ser asintomática ya que aproximadamente 70% de los cánceres se desarrollan en la zona periférica de la próstata, sin compromiso inicial de la uretra.

La característica clínica de estos tumores, es el inicio agudo de síntomas obstructivos, rápidamente progresivos (prostatismo atípico).

Menos frecuente es la presencia de hematuria.

En ocasiones los síntomas iniciales pueden ser indiferenciables de los provocados por la hiperplasia benigna de la próstata. (34)

Con la progresión local del tumor se comprometen órganos cercanos, dando lugar a la aparición de síntomas vinculados a lesión de los uréteres (uropatía obstructiva alta), vejiga (hematuria), uretra (retención urinaria), bandeletas neurovasculares (disfunción sexual eréctil) o recto (constipación, rectorragia). (34)

La enfermedad avanzada puede transcurrir asintomática, aún en presencia de metástasis óseas.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Los pacientes pueden presentar en las etapas más avanzadas de la enfermedad, alteraciones del tránsito digestivo bajo, pérdida de peso, síntomas neurológicos sensitivos y motores incluyendo paraplejia y ciática por metástasis que comprometen la médula espinal o las raíces nerviosas. (34)

Las metástasis óseas se manifiestan habitualmente por dolores óseos persistentes, que no responden a los analgésicos comunes o mediante fracturas patológicas.

Desde el punto de vista radiológico las metástasis del cáncer de próstata son fundamentalmente osteoblásticas aunque pueden ser osteolíticas o lesiones combinadas.

Las metástasis viscerales suelen ocurrir en estadios muy avanzados de la enfermedad, y a menudo son clínicamente silenciosas.

Estudios post mortem han revelado que las metástasis en pulmones, hígado, suprarrenales y riñones son relativamente frecuentes. (35)

En el examen físico debe prestarse especial interés en la búsqueda de adenopatías supraclaviculares o inguinales, valoración de las fosas lumbares buscando masas palpables (hidronefrosis) y del hipogastrio, descartando una retención urinaria.

Un exhaustivo examen del sector osteoarticular fundamentalmente a nivel de columna puede ponernos en evidencia zonas dolorosas pasibles de presentar un secundarismo óseo. (34)

El tacto rectal examen de extremada importancia y que no puede ser nunca obviado, puede mostrarnos una próstata de aspecto normal o patológica, con la presencia de nódulos, induraciones, pérdida de los límites anatómicos y disminución de la movilidad de la glándula. (36)

Debemos consignar que existe variabilidad en la interpretación del tacto rectal de un examinador a otro e incluso cuando el mismo técnico reitera el tacto.

DIAGNÓSTICO

La evaluación del paciente que concurre para un chequeo prostático o en quienes por la sintomatología sospechamos la existencia de una patología prostática, incluye la realización del tacto rectal y la dosificación de antígeno prostático específico.

De encontrarse elementos patológicos en alguno de éstos dos exámenes realizados y de justificarse la búsqueda de un cáncer de próstata, se solicita una ecografía transrectal con biopsias eco-dirigidas.

TACTO RECTAL

El tacto rectal puede ser normal o evidenciar una próstata patológica, con presencia de nódulos aumentados de consistencia, zonas induradas de la glándula, pérdida de los límites anatómicos y disminución de la movilidad de la próstata.

Algunas patologías benignas que pueden presentar un tacto rectal patológico y que plantean un diagnóstico diferencial con el cáncer de próstata, incluye: prostatitis, cálculos prostáticos, nódulos de HPB y fibrosis post operatoria.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

La sensibilidad del tacto rectal (posibilidades de ser positivo en casos de enfermedad) es de aproximadamente 70% y su especificidad (probabilidad de encontrar cáncer en caso del tacto rectal ser sugestivo del mismo) cercana al 90-95%.

La sensibilidad y la especificidad del tacto rectal aumentan significativamente cuando se asocia al antígeno prostático específico.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

El antígeno prostático representa uno de los más importantes marcadores tumorales disponibles en la clínica, siendo útil para el diagnóstico, estadificación y control de la curación de los pacientes con cáncer de próstata.

El antígeno es una glicoproteína producida casi exclusivamente por las células prostáticas o sea que es un marcador próstato específico, pero no cáncer específico, ya que los niveles séricos se elevan en los casos de adenocarcinoma pero también en patologías benignas como por ejemplo la hiperplasia prostática benigna, prostatitis o infartos prostáticos.

El PSA fue identificado por Hara y colaboradores en 1971, en el líquido seminal, recibiendo el nombre de Gama – seminoproteína. (37)

Posteriormente, en 1979, Wang y colaboradores aislaron en el tejido prostático una proteína, referida como antígeno prostático específico que en trabajos posteriores, se reveló idéntica a la Gama – seminoproteína del líquido seminal. (38)

La función fisiológica del PSA se relaciona con la licuefacción del coágulo seminal formado después de la eyaculación.

Cada gramo de tejido hiperplásico benigno es responsable por un aumento de los niveles sanguíneos de PSA de cerca de 0,31 ng/ml. Por otro lado el tejido maligno produce 10 veces más antígeno, elevando sus niveles séricos en valores de 3,5 ng/ml por gramo de tumor. (39)

Este fenómeno tiene gran relevancia práctica, pues demuestra que en los casos de cáncer de próstata los valores de antígeno prostático son proporcionales a la masa neoplásica total.

La vida media del PSA varía entre 2,2 y 3,2 días.

El antígeno es encontrado en sangre sobre dos formulas moleculares, libre y conjugada. La mayor parte del PSA circulante (hasta 95%) se encuentra conjugado a inhibidores de serinas plasmáticas, principalmente, principalmente la alfa2macroglobulina y la alfa1antiquimiotripsina.

Los métodos inmunológicos disponibles miden esencialmente el antígeno libre, que corresponde de 5 a 40% del total y el antígeno conjugado a la alfa1antiquimiotripsina, que comprende entre 60 a 95% del PSA inmunodetectable en plasma. (40)

Los valores normales de PSA para los reactivos utilizados más comúnmente se sitúan entre 0 y 4 ng/ml.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

En pacientes con cáncer de próstata, la proporción de antígeno conjugado a la alfa1antiquimiotripsina se eleva significativamente cuando es comparado a los valores observados en la hiperplasia prostática benigna en la próstata. (29)

Factores que afectan los valores de PSA en sangre

Algunos factores pueden influenciar los valores de antígeno prostático en sangre, dentro de éstos se citan en la literatura:

- 1) Tacto rectal
- 2) Prostatitis e infarto de la próstata
- 3) Biopsia o RTU de próstata
- 4) Trauma prostático persistente
- 5) Uso de inhibidores de la 5 alfa reductasa (finasteride)(dutasteride)

Tacto rectal:

En contra de las ideas iniciales varios estudios recientes han demostrado que un tacto rectal habitual no altera en forma significativa los valores séricos del antígeno, no así un masaje prostático que puede alterar los valores del PSA en sangre.

Estos estudios demuestran que la dosificación del antígeno prostático no se modifica de manera significativa luego de un tacto rectal cuando los niveles de antígeno prostático se sitúan por debajo de 20ng/ml.

Como ya vimos esto no se aplica para un masaje vigoroso de la próstata que puede llegar a duplicar las concentraciones séricas del antígeno prostático. (41)

Prostatitis e infarto de la próstata:

El infarto prostático y principalmente las infecciones agudas de la próstata, causan elevación significativa de los niveles séricos de antígeno, que pueden llegar hasta 80 ng/ml y tienden a regresar a los valores basales luego de 4 semanas de tratamiento.

Cuando los niveles de éste marcador no se normalizan luego de 4 a 8 semanas de tratamiento, debe indicarse una biopsia de la próstata, ya un cáncer de próstata puede ser encontrado hasta en un 35% de éstos pacientes. (42)

Biopsia prostática y RTU de próstata:

La biopsia prostática produce una elevación de 6 a 50 veces en la concentración sérica del PSA.

El intervalo para el retorno a los niveles basales varían entre 3 y 30 días (con una media de 17 días), cerca de 7% de éstos pacientes mantienen valores más elevados de antígeno luego de 4 semanas de la biopsia, pero en general tienden a regresar a los niveles basales más allá de las 4 a 8 semanas.

De acuerdo con éstas observaciones la dosificación de antígeno prostático debe ser postergada por lo menos de 6 a 8 semanas después de la realización de una biopsia o una RTU. (43)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Traumatismo prostático persistente:

Después de ejercicios con bicicleta ergométrica la compresión perineal persistente puede traumatizar la próstata promoviendo descarga de antígeno prostático en la circulación.

Todo paciente con niveles sérico de antígeno prostático inexplicablemente elevado debe ser interrogado por la posibilidad de traumatismos en la región perineal.

Uso de Finasteride o Dutasteride:

Todas las medidas terapéuticas que causan una ablación androgénica interfieren y disminuyen la producción del antígeno prostático.

El Finasteride y Dutasteride, bloqueadores de la 5 alfa reductasa (5ARI), utilizados actualmente en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata pueden producir disminución de los niveles séricos del PSA.

Como muchos pacientes se encuentran en una faja etaria de riesgo para desarrollar cáncer de próstata, surgió la preocupación por la posibilidad que ésta terapéutica pudiera reducir los niveles de antígeno y de alguna manera enmascarar la detección precoz de neoplasias prostáticas.

Los niveles de antígeno luego de 6 a 12 semanas del inicio del tratamiento con 5ARI, disminuyen a un 50% de su concentración inicial.

El nivel sérico corregido de antígeno prostático en un hombre recibiendo tratamiento con 5ARI, equivale a la concentración encontrada en sangre multiplicada por dos.

Todos estos pacientes tratados con 5ARI, que no evidencien una reducción del 50% de los niveles de PSA, deben ser seguidos con cuidado y probablemente sometidos a una biopsia prostática en la evolución. (44)

En suma: el PSA es un marcador próstato-específico pero no cáncer-específico, se puede elevar en casos de neoplasias pero también de prostatitis, infarto prostático, biopsias prostáticas, RTU de próstata o traumatismo perineal persistente. Sus valores se reducen en un 50% con el uso de 5ARI.

PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON PSA

La mayor ventaja de la investigación parece estar en hombres de entre 55 y 69 años de edad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los beneficios de la prevención de la mortalidad por cáncer de próstata es en 1 hombre por cada 1.000 hombres examinados contra el potencial conocido de daños asociados con la investigación y tratamiento.

Por esta razón, se recomienda insistentemente la toma de decisiones compartida con el paciente para los hombres la edad de 55 a 69 años que están considerando la prueba de PSA.

No se recomienda el screening en hombres menores de 40 años. En este grupo de edad hay una baja prevalencia de cáncer de próstata clínicamente detectable, no hay evidencia que demuestre los

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

beneficios de la detección, teniendo probablemente los mismos efectos nocivos del screening como en otros grupos de edad.

Tampoco se recomienda el cribado de rutina en hombres entre edades de 40 a 54 años con riesgo medio. Las decisiones del screening para los hombres menores de 55 años de edad con mayor riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares o la raza afroamericana), debe ser individualizada.

No se recomienda exámenes de rutina de PSA en hombres mayores de edad de 70 años o un hombre con menos de una esperanza de vida de 10 a 15 años, salvo aquellos hombres mayores de edad de 70 años que se encuentran en excelente estado de salud pueden beneficiarse de la detección del cáncer de próstata.

Para reducir los daños del screening, un intervalo de detección de rutina de dos años o más pueden ser preferibles a la investigación anual en los hombres que han participado en la toma de decisiones compartida y decidió sobre el screening.

En comparación con el screening anual, se espera que los intervalos dos años, conserven la mayoría de los beneficios y reduzcan el sobrediagnóstico y falsos positivos. (45)

APLICACIONES CLÍNICAS DEL PSA

Diagnóstico de cáncer de próstata:

En la actualidad el PSA es un examen fundamental en el diagnóstico del cáncer de próstata, las probabilidades de identificar una neoplasia maligna son de 20 a 30% cuando la concentración de PSA se sitúa entre 4 y 10 ng/ml y de 70% cuando sus niveles séricos son mayores a 10 ng/ml.

Cerca de 20% de los pacientes con cáncer de próstata presentan un antígeno prostático por debajo de 4 ng/ml.

Un 20 a 45 % de los hombres con hiperplasia benigna de próstata tienen PSA mayor a 4 ng/ml.

Desde el punto de vista práctico, niveles de antígeno prostático por encima de 10 ng/ml raramente ocurren en pacientes con HPB, por lo tanto todos los pacientes con éstos valores de antígeno, presentan chances elevadas de un cáncer de próstata, lo que justifica la realización de biopsias, independientemente de los hallazgos del tacto rectal cuando el antígeno se sitúe por encima de los 10 ng/ml.

Por otro lado, concentraciones de PSA entre 4 y 10 son observadas entre un 15 y un 35% de los pacientes con HPB, lo que disminuye la especificidad del PSA para identificar cáncer de próstata en ésta franja de valores de antígeno.

Con el objetivo de reducir el número de biopsias negativas, por lo tanto innecesarias, en pacientes con valores de antígeno entre 4 y 10 ng/ml, fueron propuestos algunos métodos interpretativos del PSA, cuyo valor práctico parece ser real pero no totalmente estandarizado.

Estos métodos son:

- 1) Densidad del PSA

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- 2) velocidad del PSA
- 3) estratificación del PSA por edad
- 4) porcentaje de la forma libre y conjugada del antígeno.

Densidad del PSA:

Teniendo en cuenta que cada gramo de próstata produce una cantidad constante de antígeno prostático, pequeña en casos de HPB y elevada en pacientes con cáncer, se desarrolló el concepto de la densidad del PSA, que corresponde al cociente entre el antígeno sérico y el peso o volumen de la próstata determinado por ecografía.

Se construyeron así nomogramas que prevén la chance de identificar un cáncer de próstata en función del cálculo de la densidad del PSA. De acuerdo con estos datos la biopsia de próstata es recomendada cuando la densidad es igual o superior a 0,20, aún cuando el nivel sérico del antígeno prostático pueda no ser muy elevado. (46)

Velocidad del PSA:

Aquí se consideran las variaciones del antígeno en el tiempo, se observó que los valores de antígeno se elevan rápidamente en los pacientes con cáncer de próstata, con variación mayor a 0.75 ng/ml por año.

En contrapartida, pacientes con HPB e individuos normales presentan un aumento más lento del antígeno, con un incremento anual inferior a 0,75 ng/ml. (47)

Se define así como anormal, las variaciones del antígeno mayores a 0.75 ng/ml/año o superior a un 20% al año en relación al nivel inicial.

Estratificación del PSA según la edad:

El nomograma construido por Oesterling, permitió definir el límite superior de antígeno para cada edad y demostró que el valor 4.0 ng/ml, considerado como límite superior en los métodos Tamdem R. que son los más utilizados, deben ser corregidos para cada grupo etario. (Tabla 1) (48)

Edad (años)	PSA medio (ng/ml)	PSA límite superior (ng/ml)
40-49	0.7	2.5
50-59	1.0	3.5
60-69	1.4	4.5
70-79	2.0	6.5

Tabla 1. Valores PSA ajustados por edad.(48)

La utilización de antígeno estratificado según la edad como referencia de anormalidad aumenta las chances de identificar cáncer de próstata en hombres jóvenes (menores de 50 años) y disminuye la probabilidad de descubrir y tratar neoplasias prostáticas clínicamente insignificantes, comunes en pacientes más añosos (mayores de 70 años).

Ajustar el valor de PSA a la edad para decidir la indicación de una biopsia prostática es lo más aceptado en la práctica clínica. Actualmente los valores de corte ajustados a la edad son algo menores que los propuestos por Oesterling, proponiéndose valores entre 2.5 y 3 ng/ml para los pacientes entre 50 y 60 años. (49)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Relación PSA libre – conjugado: En pacientes con cáncer de próstata la relación entre APE libre y APE conjugado a la alfa 1 antiqumiotripisina es menor que la observada en individuos con HPB.

Cuando la relación entre PSA libre y PSA total es inferior a 0,15 las probabilidades de identificar cáncer de próstata se elevan significativamente.

Existe controversia sobre si el punto de corte debe situarse en 0.15, 0.20 o 0.25. (50)

En suma, el empleo del antígeno prostático representa una herramienta clínica importante para identificar precozmente casos de cáncer de próstata, pero éste marcador pierde un poco su eficacia predictiva cuando los niveles séricos se sitúan entre 4 y 10 ng/ml.

Entre éstos valores se superponen casos de HPB y de cáncer de próstata, lo que disminuye la especificidad de las medidas de la concentración sérica del antígeno.

En estas situaciones, valores elevados de densidad de PSA, variaciones significativas de la velocidad del antígeno, niveles de antígeno desproporcionadamente elevados para la edad del paciente o valores inferiores al 15% de la relación PSA libre – conjugado, aumentan las chances de existencia de una neoplasia maligna de la próstata y justifican la realización de una punción biopsica guiada mediante ecografía. Ajustar el valor de PSA a la edad para decidir la indicación de una biopsia prostática es lo más aceptado en la práctica clínica actualmente.

Seguimiento de los pacientes tratados con cáncer de próstata

Otra gran utilidad del antígeno prostático es la monitorización del tratamiento en los pacientes sometidos a prostatectomía radical, radioterapia u hormonoterapia.

Elevaciones de éste marcador luego del descenso inicial, traducen invariablemente exacerbación o recidiva de la neoplasia y éste fenómeno puede preceder de 6 a 23 meses a la detección por imagen de una lesión recurrente o metastásica.

En ésta situación consideramos: a) PSA post prostatectomía radical, b) PSA post radioterapia, c) PSA post tratamiento hormonal.

PSA post prostatectomía radical: El nivel de PSA después de la prostatectomía radical (PR) debe ser prácticamente indetectable dentro de 2 a 3 semanas, mientras que cualquier detección y / o aumento del PSA después de la PR debe considerarse un indicio de la persistencia local o a distancia. generalmente, la definición de recurrencia tras la PR se ha basado en un solo nivel elevado de PSA, pero el reporte de nivel de PSA que indica el fracaso después de PR varía.

Varios umbrales de PSA se han utilizado, incluyendo > 0,1, > 0,2, > 0,4 y > 0,5 ng / ml. Lange et al. propusieron un umbral de fracaso bioquímico de 0,4 ng / ml, ya que todos los pacientes con un nivel de PSA por encima de este, tenían evidencia clínica de recurrencia dentro de 6 a 49 meses después de la PR. Amling et al. mostraron que un umbral de PSA \geq 0,4 ng / ml es más apropiado que los valores más bajos, pacientes con un valor de PSA de 0,2 ng / ml pueden tener ese incremento por la presencia de glándulas benignas remanentes y no por tejido tumoral.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Recientemente, Freedland et al. Publicaron que un PSA de $> 0,2$ ng / ml puede ser un umbral adecuado para definir la recurrencia PSA ya que estos pacientes tienen un riesgo de progresión del PSA a 3años cercano al 100% (IC del 87 a 100% del 95%).(51)(52)

Ensayos de PSA ultrasensibles que detectan en suero niveles de PSA de <0.01 ng / mL pueden revelar una recaída de cáncer de próstata incluso 1 o 2 años antes de lo que el ensayo convencional, pero el utilidad clínica está limitada por las tasas más altas de resultados falsos positivos.(53)(54)(55)(56)

La elevación de los niveles de antígeno luego de la prostatectomía radical se relaciona esencialmente con dos eventos: recidiva local de la enfermedad o aparición de metástasis a distancia.

La diferencia clínica de estos dos fenómenos es bastante relevante ya que la primera situación es más bien tratada con radioterapia local y la última debe ser abordada a través de la terapéutica endócrina, habitualmente con criterio paliativo.

Desde el punto de vista práctico, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos francos constituye un anuncio de una posible recidiva local, al tiempo que la identificación de una neoplasia de alto grado o invasión de las vesículas seminales aumenta las chances de enfermedad a distancia.

En caso de persistencia de enfermedad local, los niveles de antígeno se tornan indetectables en los controles iniciales, elevándose posteriormente (más allá de los 2 años).

Por otro lado, en los pacientes con enfermedad metastásica la concentración de antígeno tiende a ser elevada ya en los primeros exámenes de control.

La curva de crecimiento del antígeno después de la cirugía también nos orienta a diferenciar entre una recidiva local o a distancia.

En casos de recidiva local, la velocidad de aumento del antígeno sérico es de aproximadamente en 0.43 ng/ml/mes, en contrapartida, en pacientes portadores de enfermedad sistémica, la velocidad de aumento de éste marcador es de 1.8 ng/ml/mes.

En el mismo sentido, el tiempo de duplicación del PSA (PSADT) es una importante herramienta para diferenciar entre recidiva local y a distancia. (Tabla 2) (57)

RECIDIVA LOCAL	METÁSTASIS A DISTANCIA
Margen +	Gleason 8-10/ VVSS+
Aumento PSA > 2 años	Aumento PSA en primeros meses
vPSA 0.43 ng/mes	vPSA 1.8 ng/mes
PSADT ≥ 11 meses	PSADT ≤ 6 meses

Tabla 2. Características que permiten sospechar recidiva local o metástasis a distancia frente a una recaída bioquímica. (57)(150)

PSA post radioterapia:

Después de la radioterapia los valores de antígeno caen por debajo de 4 ng/ml en más del 80% de los pacientes y se tornan indetectables en solo 10 al 30% de los mismos. En pacientes postradioterapia el PSA puede no alcanzar niveles completamente indetectable y más bien llegará a un nadir muy

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

bajo, por lo general inferior a 1,0 ng/ml hasta los 2 años después de la terapia.(58)

Se considera PSA nadir al valor más bajo alcanzado luego de 2 años de la radioterapia.

En el año 2006, la ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) definió a la recaída bioquímica luego de la radioterapia externa como un aumento de 2 ng/ml o más por encima del nadir de PSA con o sin HT, luego de al menos dos años de seguimiento.(59)

Al contrario de los casos sometidos a cirugía, donde la reducción del antígeno es inmediata, en los pacientes tratados con radioterapia pueden ser necesarios hasta 12 o 24 meses para que el antígeno alcance sus niveles inferiores. (60)(61)(62)

Una respuesta clínica completa es observada en 80% de los pacientes cuyo valor de antígeno se sitúa por debajo de 4 ng/ml luego del tratamiento radiante y en solo el 30% de los pacientes cuyo antígeno se mantiene por encima de 4 ng/ml luego de finalizado el tratamiento en un plazo de 12 a 24 meses. (63)

Vale la pena destacar que los niveles de PSA pre radioterapia tienen también importante implicancia pronóstica y terapéutica.

Las probabilidades de recurrencia local y/o de una elevación posterior del antígeno, son menores en pacientes con valores de PSA inferiores a 10 ng/ml y francamente superiores en casos de concentraciones iniciales del antígeno superiores a los 30 ng/ml. (64)

PSA post tratamiento hormonal:

Los niveles séricos de PSA se reducen a valores normales o indetectables en 40 a 90% de los pacientes con enfermedad diseminada al momento de iniciar el tratamiento androgénico y este fenómeno es observado casi siempre 3 a 6 meses luego de instituido el mismo.

En los pacientes cuyo nadir inferior de antígeno es menor de 4 ng/ml, la media de supervivencia es cerca de 4 veces mayor que aquellos con nadir superior a 4ng/ml. (65)

El pronóstico de estos pacientes se relaciona con los niveles de PSA pre tratamiento, pero influye también para definir el pronóstico, el comportamiento de este marcador luego de la introducción de la terapéutica androgénica.

Si bien un aumento de este marcador, refleja en general una reaparición de la enfermedad, también es posible la recurrencia de la misma aún con niveles normales o estables de antígeno prostático.

En suma: el umbral de fracaso bioquímico de PSA luego de la PR es de 0,2- 0,4 ng / ml y la elevación de los niveles de antígeno luego de la prostatectomía radical se relaciona esencialmente con dos eventos: recidiva local de la enfermedad o aparición de metástasis a distancia.

La recaída bioquímica luego de la radioterapia externa, se define como un aumento de 2 ng/ml o más, por encima del nadir de PSA con o sin HT, luego de al menos dos años de seguimiento.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

En pacientes en tratamiento hormonal por enfermedad sistémica, que logran un nadir menor de 4 ng/ml, la media de sobrevida es cerca de 4 veces mayor que aquellos con nadir superior a 4ng/ml.

PCA 3

Consiste en la cuantificación de PCA 3 (ARNm) en orina luego de un masaje prostático (Progensa® de tercera generación).

Como ya vimos hay una alta tasa de expresión de este gen en el tejido tumoral prostático.

Ha demostrado ser un mejor predictor de cáncer de próstata que el PSA, PSA Libre y la densidad de PSA superior al PSA, siendo su limitante el costo. (66)

Actualmente su principal utilidad es en los casos de PSA elevado con una biopsia previa negativa. Marcks y cols. en 226 pacientes demostraron que PCA 3 fue superior a PSA para diagnóstico de cáncer de próstata en re-biopsias con sensibilidad del 60% y especificidad del 72%. (67) 2 estudios multicéntricos en USA y Europa convalidan estos resultados. (68)(69)

En un estudio multicéntrico en USA con 495 pacientes de 14 centros, se evidenció que tomando un punto de corte para el PCA3 de 25, éste tiene un valor predictivo negativo en la re-biopsia de 90%, por lo que evitaría biopsias innecesarias. (70)

El nomograma de Chun, predice la probabilidad de cáncer de próstata, tomando en cuenta la edad, el valor del PSA, el tacto rectal, el volumen prostático, el valor de PCA3 y la realización o no de biopsia previa. Es de utilidad en la toma de decisiones clínicas evitando 21% de re-biopsias innecesarias, con 6% de riesgo de pérdida de diagnóstico. (71) (Figura 1)

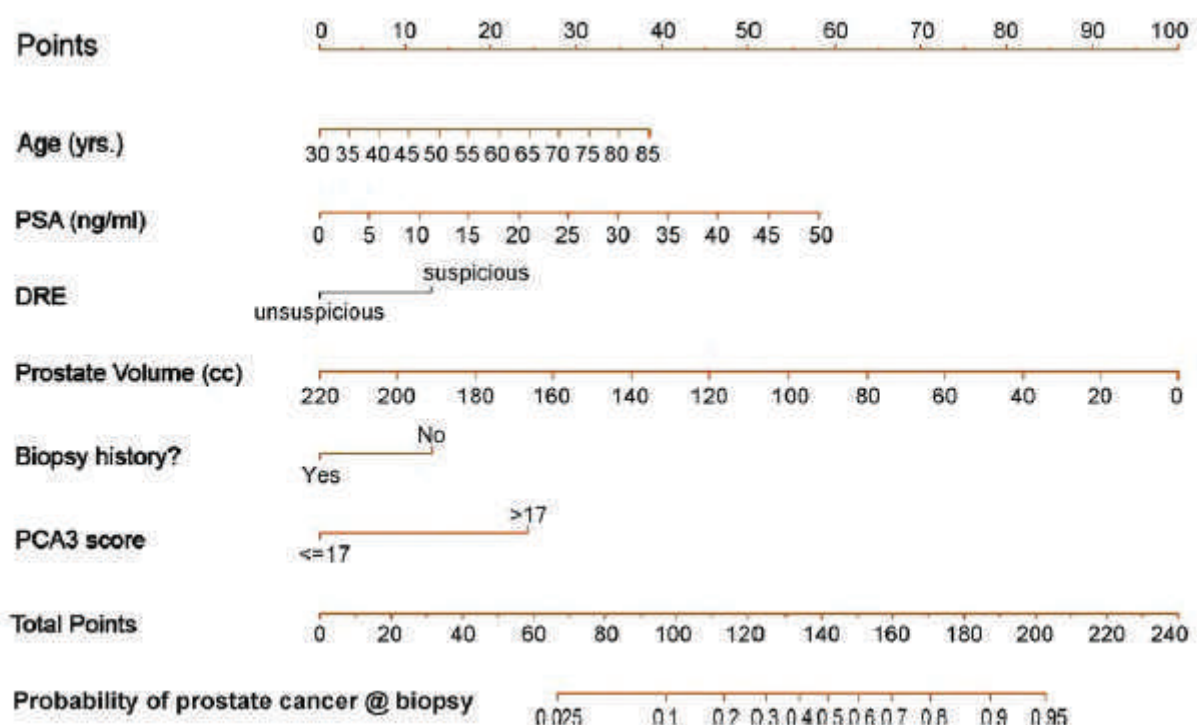


Figura 1. Nomograma de Chun. (71)

En suma: La mayor utilidad clínica actual del PCA3 son pacientes con PSA elevado y biopsia prostática negativa.

ECOGRAFIA TRANSRECTAL CON BIOPSIA ECO DIRIGIDA

Si bien el cáncer de próstata suele presentarse como áreas hipoecoicas en la ecografía, también se observan tumores en áreas isoecoicas e hiperecoicas, lo que disminuye la sensibilidad del estudio para detectar esta enfermedad.

Respecto a la valoración de la enfermedad localizada ha mostrado éste estudio una sensibilidad de sólo un 60, 65% y una especificidad de tan sólo 46% para una correcta estadificación loco regional del cáncer de próstata.

Por lo tanto la principal utilidad de la ecografía transrectal es la guía de las punciones prostáticas en forma randomizada o a sectores sospechosos de neoplasia maligna.

Las biopsias prostáticas aportan no solo el diagnóstico del cáncer de próstata sino que permiten una aproximación acerca de las probabilidades de presentar una enfermedad extraprostática en aquellos tumores aparentemente confinados a la glándula.

Las indicaciones que más frecuentemente motivan una punción biopsica prostática (PBP) son: un tacto rectal sospechoso de malignidad y/o pacientes con PSA mayor de 10 ng/ml.

Más discutida es la realización sistemática de biopsias en pacientes con tacto rectal normal y valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml.

En estas situaciones podemos considerar los distintos métodos interpretativos del PSA (velocidad, densidad, estratificación según la edad y relación libre/total) antes de decidir la realización de la biopsia.

Si consideramos un punto de corte de PSA de 3 ng/ml para indicar una biopsia, independientemente de la edad o el volumen prostático, aumentaremos el número de cánceres diagnosticados pero no mejoraremos la especificidad del estudio, en contrapartida tendremos un aumento del número de cánceres no significativos.

Recordemos que el exceso de diagnóstico puede alterar la calidad de vida de los pacientes. (72)

Respecto al número de tomas biopsicas, éstas varían entre 10 y 18 según los distintos autores, actualmente se acepta mayormente el numero de 12 muestras para la primer biopsia prostática.

Debemos recordar que la calidad de la biopsia no depende solo del número de muestras, sino de las zonas biopsiadas y del tamaño de los cilindros extraídos.

Una situación desafiante puede ser el resultado de una biopsia negativa en pacientes con riesgo de presentar un cáncer de próstata.

En éste caso, antes de recomendar una segunda biopsia, debemos considerar: la edad del pa-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

ciente, antecedentes familiares de cáncer de próstata, raza, el valor de PSA, el incremento del mismo en dos controles sucesivos, la asociación con PIN de alto grado o ASAP , el tacto rectal, el número, topografía y tamaño de los cilindros obtenidos en la biopsia previa y la realización de otros estudios como ser RNM Multiparamétrica, PCA3 o estudios epigenéticos.

Si del análisis de estos elementos, surge que el paciente presenta un elevado riesgo de cáncer de próstata y es un paciente en quien se indicaría un tratamiento radical en caso de confirmar una enfermedad maligna, entonces se recomienda una segunda biopsia.

La misma debe realizarse entre 6 semanas y 6 meses luego de la primer biopsia y deben considerarse algunas estrategias que permitan mejorar la sensibilidad del estudio.

Se deben mantener las biopsias randomizadas, en número no inferior a la primera y más importante aún, biopsiar exhaustivamente las zonas periféricas y anteriores.

La biopsia de la zona transicional, difícilmente tenga un aporte significativo en estos casos, aunque puede ser otra topografía a considerar en las re biopsias.

Cuando se realiza una biopsia de repetición es importante extraer muestras de la zona anterior, ya que aquí se encuentran aproximadamente el 17% de los tumores.

La obtención de muestras de la zona de transición tiene una tasa de detección muy baja. Éstas se deben limitar a las biopsias de repetición.

Es importante tener en cuenta que cuanto más tarde se realice la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección.

La biopsia por saturación, consiste en aumentar considerablemente el número de cilindros obtenidos. El número de cilindros que se obtendrán depende de cuantos se hallan obtenidos durante biopsias previas, pudiendo realizarse biopsias de 18, 24 o incluso más muestras.

No se recomienda su uso rutinario ante una primera biopsia, ya que el uso de más de 12 cilindros no es significativamente más concluyente. La incidencia de cáncer de próstata en las biopsias por saturación oscila entre el 30 y 43 %.

La indicación de biopsiar las vesículas seminales no están bien definidas. Ésta es útil cuando el resultado tendrá una repercusión en el tratamiento. (73) (74)

¿Cuán significativos son los tumores diagnosticados en las re-biopsias?, respecto a esto, la biología de los tumores de las primeras y segundas biopsias son similares, en tanto que en las terceras y cuartas biopsias se diagnostican tumores de bajo volumen, grado y estadio, que son cánceres de buen pronóstico, posiblemente en su mayoría sin significación clínica.

Las posibilidades de diagnosticar un cáncer de próstata son del 10 al 25% en una segunda biopsia, de 10% en una tercera y de 4% en una cuarta biopsia. Esto significa que luego de una cuarta PBP se han descartado más del 90% de los cánceres de próstata. (72)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

En suma: La mayor utilidad de la ecografía transrectal es guiar las punciones biópsicas. Las biopsias prostáticas deben realizarse en forma randomizada, en número variable, entre 10 y 18 tomas.

Si la biopsia es negativa para cáncer pero informa PIN de alto grado multifocal, ASAP , el tacto rectal o el PSA son altamente sugestivos de malignidad, debe considerarse repetir la misma.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación anatomopatológica representa el medio más fiable para predecir los resultados de un tratamiento definitivo en los pacientes con cáncer de próstata.

La curación puede considerarse más probable si el estadio anatomopatológico, confirma que el tumor se encuentra limitado a la próstata.

La infiltración microscópica del tumor más allá de los márgenes de resección, puede reducir en forma significativa las probabilidades de cura.

Existen varios indicadores del estadio anatomopatológico, pero ninguno de ellos puede predecir con suficiente exactitud si el tumor se encuentra o no realmente limitado a la próstata.

Sin embargo, las predicciones basadas en modelos que utilizan múltiples variables (PSA, Gleason, TNM) e incorporan datos anatomopatológicos de la biopsia, ofrecen una base racional para la toma de decisiones clínicas en conjunto con el paciente.

En la estadificación inicial de la enfermedad se consideran: el tacto rectal, los valores de antígeno prostático y datos histológicos aportados por la biopsia.

Esto permite clasificar a los pacientes con un CP posiblemente localizado en Grupos de Riesgo, según la Clasificación de D' Amico. (75) (Tabla 3)

RIESGO	CARACTERÍSTICAS
Bajo	T1-T2a; PSA \leq 10ng/ml; Gleason \leq 6
Intermedio	T2b; PSA 10-20 ng/ml; Gleason 7
Alto	\geq T2c; PSA \geq 20 ng/ml; Gleason \geq 8

Tabla 3. Clasificación de D'Amico. (75)

Dependiendo de la situación clínica del paciente y de un eventual tratamiento radical, puede estar indicado la realización de una radiografía simple, tomografía axial computada, resonancia nuclear magnética con bobina endorrectal, centellograma óseo, Pendetida de Capromab marcada con Indio -111 (Prostascint), PET SCAN e incluso la realización de una linfadenectomía estadificadora.

El sistema de estadificación clínica mayormente utilizado en la actualidad es el T.N.M. (Figura 2)

ESTADIFICACIÓN TNM CÁNCER DE PRÓSTATA

T - TUMOR PRIMARIO	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Tumor no evaluado
T1	Tumor clínicamente inaparente, no palpable, ni visible en las pruebas de imagen
T1a	Tumor de hallazgo incidental con hasta 5% de tumor en el tejido resecado
T1b	Tumor de hallazgo incidental con más de 5% de tumor en el tejido resecado
T1c	Tumores identificados en la biopsia de próstata indicada por elevación del PSA
T2	Tumor palpable limitado a la próstata
T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos
T3 ⁽¹⁾	El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo con invasión de estructuras adyacentes: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

N-GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES⁽²⁾	
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluados
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales

M-METÁSTASIS A DISTANCIA⁽³⁾	
MX	Metástasis a distancia no evaluadas
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Compromiso de ganglios linfáticos no regionales
M1b	Metástasis ósea
M1c	Metástasis en otros órganos

Figura 2-Estadificación TNM Cáncer de Próstata. AJCC 7th Edición 2010. (1)

La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3 sino como pT2.

(2) Las metástasis ganglionares no mayores a 0.2cm pueden clasificarse como pN1 mi.

(3) Cuando exista más de un foco de metástasis debe utilizarse la categoría más avanzada.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Presentación clínica:

Los tumores diagnosticados en hombres con sintomatología de las vías urinarias inferiores, muchas veces se presentan en estadios avanzados y son de hecho, incurables.

La detección selectiva mediante tacto rectal y PSA en pacientes asintomáticos, ofrece la oportunidad de un diagnóstico en estadios más precoces muchos de ellos localizados a la próstata y curables con un tratamiento radical.

Tacto rectal:

El excelente valor predictivo que tiene el tacto rectal para definir la evasión extraprostática y la probabilidad de que se trate de una enfermedad localmente avanzada, cuando así lo sugiere el examen digital, contrasta con su escaso valor para predecir el estado anatomopatológico de los tumores limitados a la próstata, cuando el examen rectal es normal.

Debido a ello, la estadificación clínica mediante el tacto rectal es imprecisa, ya que se trata de una valoración subjetiva y con imposibilidad de reconocer una evasión microscópica o mínima del tumor.

ESTADIFICACIÓN POR ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

La concentración de PSA en sangre guarda una estrecha relación con el volumen y el estadio anatomopatológico. (76)

Aproximadamente 75% de los hombres con PSA inferior a 4 ng/ml tienen un carcinoma de próstata localizado. (77)

A pesar de que los valores de PSA están en relación directa con la probabilidad de presentar tumor extraprostático, debemos recordar que no predice por sí solo, de manera fiable para un paciente en particular, la penetración capsular, afectación de vesículas seminales o ganglios linfáticos. (78)

La densidad o el índice libre total del PSA no mejoran en la predicción del estadio anatomopatológico. (79)(80)(81)

ESTADIFICACIÓN POR BIOPSIA

Grado tumoral: la existencia de un tumor de alto grado (Gleason 4 o 5) en muestras biópsicas, indica con frecuencia que se trata de un tumor con extensión más allá de la próstata.

Mientras que grados menores (Gleason 3) están asociados con una menor probabilidad de infiltración extraprostática, compromiso de vesículas seminales o ganglios positivos. (82)(83)

El grado puede llegar a ser subestimado en un 30% y sobreestimado en 5 a 10% en las muestras de biopsia.

La gradación es más fiable en los tumores moderadamente diferenciados que en los poco o bien diferenciados. (84)(85)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Los nomogramas del estadio anatomopatológico en relación al estadio clínico, PSA y grado histológico por biopsia, se basan en el significado independiente de éstas variables en los análisis multifactoriales.

Esta asociación, permite determinar la probabilidad estimada de limitación al órgano, penetración capsular, afectación de vesículas seminales y metástasis ganglionares.

El nomograma de Partin (actualizado en 2001) se ilustra en la Tabla 4. (86)

TABLE I. Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable <1/2 of one lobe)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable > 1/2 of one lobe, not on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

Tabla 4-Nomogramas de Partin (actualizados en 2001). (86)

Extensión del tumor:

La fiabilidad de la extensión del tumor depende del número de cilindros biópsicos, el volumen y el grado del tumor, el volumen prostático y las zonas biopsiadas.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

El número de biopsias positivas puede contribuir a la predicción del estadio anatomopatológico y el porcentaje de biopsias positivas está en relación con el riesgo de extensión extraprostática del tumor.

Cuatro o más biopsias positivas, pueden indicar tumor extraprostático . (82)(87)(88)

Un patrón de distribución múltiple de biopsias positivas está en relación con la presencia de tumores multifocales, pero no necesariamente con el estadio anatomopatológico de éstos. (89)

Extensión extraprostática del tumor: la presencia del tumor en la grasa periprostática en un cilindro biopsico, tiene un valor predictivo positivo de 94% respecto a la existencia de extensión extracapsular del tumor o de recaída biológica. (90)

La biopsia de las vesículas seminales no se justifica en la práctica clínica de rutina, ya que se ha visto que los parámetros preoperatorios más confiables para definir la afectación de las mismas, es la combinación del PSA, Gleason y porcentaje de tumor o número de biopsias positivas en la muestra. (91)(92)

La invasión perineural no posee ningún valor pronóstico independiente. (93)

Localización del tumor:

La localización de las biopsias positivas, no aporta un mapa fiable del lugar y la localización del tumor.

Un tercio de los pacientes con una biopsia unilateral positiva pueden presentar invasión extraprostática en el lado contralateral. (94)

Los tumores localizados en la zona transicional pueden alcanzar tamaños mayores que los de la zona periférica y pueden asociarse con niveles considerablemente más elevados de PSA. (95)

Volumen tumoral: si bien el volumen tumoral está en relación directa con el estadio anatomopatológico, no es posible excluir en forma fiable tumores clínicamente importantes, basándose tan solo en la longitud del cilindro biopsico. (96)(97)

Biomarcadores:

Se han buscado indicadores pronósticos en el tejido prostático como ser: densidad microvascular, densidad microvascular optimizada, p27, bcl-2 y p53.

Aún no se ha establecido su utilidad clínica para predecir el estadio anatomopatológico, aunque los primeros datos sugieren que estos marcadores, no tienen mayor significado tras la inclusión del grado y el estadio. (98)(99)

En suma:

Los tumores Gleason 4 o 5 se asocian frecuentemente a enfermedad extra prostática, en cambio los Gleason 3 tienen una menor probabilidad de infiltración extraprostática, compromiso de vesículas seminales o ganglios positivos.

El grado puede llegar a ser subestimado en un 30% y sobreestimado en 5 a 10% en las muestras de biopsia.

Cuatro o más biopsias positivas pueden indicar tumor extraprostático, la presencia del tumor en la grasa periprostática en un cilindro biopsico, está fuertemente asociado a extensión extracapsular, la biopsia de las vesículas seminales no se justifica rutinariamente.

ESTADIFICACIÓN IMAGENOLÓGICA

Ecografía transrectal:

La ecografía transrectal como método imagenológico diagnóstico y estadificador (sin biopsia) ha sido prácticamente descartada como estudio primario en la detección y estadificación del cáncer de próstata por su baja sensibilidad y especificidad. (100)

Radiografía Simple:

Este estudio radiológico ha sido en la actualidad sustituido por el centellograma óseo por su mejor sensibilidad y especificidad, así como la posibilidad de detectar lesiones no evidentes en la radiografía simple.

Actualmente su indicación puede estar fundamentalmente en los casos de lesiones centellográficas en las que se plantean dudas diagnósticas, en estos casos una radiografía simple puede a veces definir el tipo de lesión existente.

En los casos de cáncer de próstata son lesiones principalmente osteoclásticas, observadas como lesiones osteocondensantes aunque pueden presentarse como lesiones líticas o combinadas. (36)

Centellograma óseo con TC99: Es el examen de elección en la estadificación del cáncer de próstata para la búsqueda de metástasis óseas.

Usualmente se indica en todos los pacientes portadores de cáncer de próstata localizado en quienes se plantea tratamiento radical, ya sea cirugía o radioterapia, con el fin de evitar un tratamiento local que sea innecesario si se comprueban metástasis a distancia.

Basados en la relación costo beneficio este examen está indicado fundamentalmente en aquellos pacientes con antígeno prostático específico entre 10 y 20 ng/ml ya que es excepcional el hallazgo de metástasis en pacientes con valores de antígeno inferiores a 10 ng/ml. (101)

La mayor utilidad de éste examen es en pacientes con dolores óseos, antígeno entre 10 y 20 ng/ml, Score de Gleason mayor o igual a 8 o evidencia de enfermedad localmente avanzada. (102)

Si bien los falsos negativos son excepcionales (menos del 1%), existen múltiples patologías que plantean diagnósticos diferenciales con algunas lesiones sugestivas de secundarismo en el centellograma óseo (falsos positivos).

Dentro de estas patologías no neoplásicas destacamos la enfermedad de Payet, fracturas previas, artritis, osteítis, etc.

Tomografía computada (TC) abdomino-pélvica: La utilidad de estos estudios está en su ha-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

bilidad para detectar metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos, principalmente las cadenas obturatriz e ilíacas.

El mayor inconveniente de la TC está en su baja sensibilidad (27 al 75%) y especificidad (66 al 100%), ocasionando tanto subestadificación como sobreestadificación. (103)(104)

Actualmente su uso está limitado sobre todo a pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o antígeno prostático superior a 20 ng/ml.

Una excepción, es la de pacientes con una variante de carcinoma microcítico anaplásico, que frecuentemente presentan extensas metástasis ganglionares en la TC, pese a valores relativamente bajos de PSA. (105)

La Resonancia Magnética no es superior a la TC en el diagnóstico de metástasis ganglionares en el cáncer de próstata, un Meta-análisis del 2008 mostró sensibilidad y especificidad similares para ambas técnicas. (106)

La RM con Nanopartículas parece ser promisoría en el diagnóstico de enfermedad ganglionar con reportes de sensibilidad del 91%. (107)

Resonancia Magnética (RM):

Es la modalidad potencialmente ideal para el estudio imagenológico de la próstata, debe realizarse endorrectal en equipos de 1.5T para obtener los mejores resultados, sin embargo en los equipos 3T, no es necesaria la realización con bobina endorrectal.

En imágenes en T1, la próstata, vesículas seminales y venas periprostáticas aparecen de manera uniforme, con escasa distinción de la arquitectura interna.

Las imágenes en T2 permiten evaluar la estructura interna de la próstata, el carcinoma de próstata presenta una menor intensidad de señal, habitualmente en la zona periférica. (108)

La cuestión fundamental es saber si la RM endorrectal puede proporcionar información importante para la evaluación previa al tratamiento, en pacientes con cáncer de próstata, sobre todo si se comparan los aportes de este método imagenológico con los datos obtenidos por el PSA y la biopsia.

En estudios de correlación entre los hallazgos de la RM endorrectal y la anatomía patológica, la RM endorrectal mostró invasión de las vesículas seminales con una precisión del 91%. La demostración de una extensión extracapsular macroscópica es evidente, no así la evasión microscópica. (109) (110)

La correlación entre afectación capsular por RM endorrectal y los hallazgos patológicos ha sido confusa. (111)

Este estudio imagenológico proporciona información predictiva respecto al estadio anatómico patológico y fallo bioquímico, similar a la que se obtiene por muestras de biopsia con aguja. La ventaja de las biopsias prostáticas, es que son fáciles de obtener y más económicas. (112)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Lo atractivo de la RM endorrectal, es que proporciona el estudio imagenológico más exacto posible sobre la próstata.

Es extremadamente preciso para demostrar compromiso de las vesículas seminales y extensión extracapsular macroscópica, sin embargo es menos útil para la demostración de extensión extracapsular mínima o microscópica y márgenes quirúrgicos positivos, elementos de vital importancia para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Diversos estudios han mostrado que los pacientes que podrían beneficiarse de su aplicación, son aquellos en estadio clínico T2 o pacientes con PSA entre 10 y 20 ng/ml, Gleason 7 o superior en la biopsia y un 50% como mínimo de biopsias positivas en un muestreo por sextantes.(112)

En suma: La RM es extremadamente precisa para demostrar compromiso de las vesículas seminales y extensión extracapsular macroscópica, es menos útil para la demostración de extensión extracapsular mínima o microscópica. Los pacientes que más se benefician de los aportes de la RM son los de Alto Riesgo.

PET/TC:

Hay pocos estudios como para dar una validez científica de calidad al papel real del PET/TC en la estadificación inicial del cáncer de próstata. La 18F-FDG no es de mayor utilidad ya que la mayoría de los tumores de próstata tienen baja avidéz por este radiotrazador.

La evidencia disponible sugiere que los radiotrazadores 11C-colina y 11C-acetato pueden ser un método preciso para la estadificación preoperatoria, con resultados prometedores en la detección de afectación ganglionar y recaída bioquímica. (113)

Pendetida de Capromab Marcada con indio 111 (PROSTASCINT):

Es un método gammagráfico para el estudio del antígeno de membrana específico de la próstata, mediante un anticuerpo monoclonal radiomarcado.

Puede ser útil en la evaluación de enfermos con cáncer de próstata propuestos para un tratamiento radical, con alto riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos, es decir pacientes con PSA mayor de 20 ng/ml, Gleason mayor de 7 o estadio clínico T3.

Se realiza una inyección intravenosa de 50 mCi del anticuerpo monoclonal marcado con indio 111 y a continuación se toman imágenes planares y transversales de tomografía computada por emisión de fotones.

Se obtienen placas entre las 72 y 120 hs. (112)

Todos los autores coinciden en que es preciso tener experiencia para interpretar las imágenes.

En un amplio estudio multicéntrico con 152 pacientes que presentaban alto riesgo de metástasis ganglionares, se observó un valor predictivo positivo de 62% y negativo del 72% para ProstaScint. Su sensibilidad fue superior a la Tomografía y a la Resonancia Magnética en la determinación de metástasis ganglionares. El análisis de progresión logística de los datos, demostró que ProstaScint era el medio de predicción de metástasis ganglionares más importante por sí solo, en comparación

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

con cualquier otro, incluido PSA y Gleason.

Cuando se consideraron PSA y Gleason juntos, la gammagrafía proporcionó un valor predictivo negativo superior al 90% para valores de APE inferiores a 40 ng/ml y Gleason menor de 7.

En pacientes con PSA mayor de 40 ng/ml y Gleason superior a 7, el valor predictivo positivo de la gammagrafía fue superior al 80%. (112)

ESTADIFICACIÓN MOLECULAR

Reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR):

El motivo teórico para emplear éste método, es identificar una secuencia de ARN única, específica de las células tumorales en sangre o en otros tejidos, que proporcione información sobre el estado y la evolución de la enfermedad.

Es lo que algunos autores han denominado estadificación molecular.

La RT-PCR de médula ósea fue positiva para células con expresión de APE en el 56% de los casos con tumores localizados a la próstata, en 73% de aquellos con extensión extraprostática y en 86% de los que tenían enfermedad avanzada. (114)

En un grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical, el índice de supervivencia libre de tumor a 2 años fue de 97% para pacientes con RT-PCR negativa y de 77% para los que la expresión era positiva. (115)

Actualmente el análisis de sangre y médula ósea con RT-PCR se considera estrictamente experimental.

Marcadores del tejido tumoral: el valor del gen p53 en el cáncer de próstata sigue siendo discutible. Existe una amplia heterogeneidad de mutaciones del p53 dentro cada tumor y de un tumor a otro.

El análisis de p53 en la pieza de prostatectomía radical parece ser un factor de predicción independiente de sobrevida. No así su valoración en las piezas de biopsia, donde los resultados son contradictorios. (112)

El protooncogen bcl-2 parece ser no ser detectable en los tumores dependientes de hormonas y sí en los cánceres de próstata hormonorrefractarios. (116)(117)

El Ki 67, MIB 1 y el gen p27 parecen ser predictores de supervivencia o recidiva tumoral. (118)(119)(120)

El B7-H3 se expresa por el epitelio prostático sano, aunque a un nivel más reducido en relación con el tejido neoplásico.

Se expresa de forma aberrante en los cánceres de próstata y representa un factor predictivo inde-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

pendiente de progresión después de la Prostatectomía. Por otra parte, B7-H3 comprende una nueva diana de diagnóstico y terapéutica potencial para el manejo clínico de cáncer de próstata y, tal vez, otros tumores malignos. (121)

Actualmente existen test genéticos que se realizan a partir de los cilindros de la biopsia o de la pieza de prostatectomía radical (Prolaris TM).

Consiste en una medida cuantitativa de los niveles de expresión funcional del ARN transcrito a partir del ADN de 46 genes vinculados a la progresión de la división de las células tumorales. El score de progresión del ciclo celular (CCP) ha demostrado asociarse en forma consistente con el riesgo de progresión de la enfermedad y el riesgo de muerte cáncer específica. Debido a ello actualmente se propone como un método complementario a los tradicionales (Gleason, PSA, estadio clínico) para la toma de decisiones terapéuticas. (122)(123)

En suma: Los test genéticos tipo Prolaris asociados al Gleason, PSA y Estadío Clínico, son herramientas utilizadas para la toma de decisiones terapéuticas.

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA: LINFADENECTOMIA

Si bien inicialmente éste procedimiento era realizado en todos los pacientes con cáncer de próstata localizado que eran sometidos a una prostatectomía radical, con objeto de disminuir la morbilidad de la cirugía y los tiempos operatorios su realización actualmente se recomienda en aquellos pacientes con alto riesgo de presentar metástasis ganglionares, es decir Riesgo Intermedio y Alto de D'Amico o Localmente Avanzado. (124)

La linfadenectomía pelviana ilioobturatriz estadificadora que comprendía la exéresis del tejido ganglionar del triángulo comprendido entre las arterias ilíacas y el nervio obturador, fue sustituida, a partir de los trabajos anatómicos de drenaje linfático de Mattei y de la publicación de series retrospectivas, por la Linfadenectomía Ampliada que incluye además las cadenas ilíacas interna y externa hasta la bifurcación aórtica. (125)

Esto comprende la remoción de los grupos I, III y IV de la Figura 2.

Los nomogramas iniciales de Partin, fueron actualizados en 2006 por Briganti. (126)

En base a esto, un porcentaje importante de pacientes con cáncer de próstata localizado, podrían evitar la linfadenectomía pelviana, si se acepta un riesgo de metástasis no detectables en el preoperatorio. Pero el nivel exacto de lo que se considera "riesgo tolerable" es muy variable para cada cirujano y para cada paciente en particular.

Está claro que si se pudiera hacer una estadificación preoperatoria con 100% de sensibilidad y especificidad, la linfadenectomía sería innecesaria.

Al decidir la realización de una linfadenectomía, debemos recordar que los cortes de congelación muestran resultados falsos negativos de entre 7 y 27% y cuando se consideran solamente micrometástasis.

Debemos considerar también la morbilidad de ésta cirugía (lesiones vasculares, linfocelos, lesión

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

del nervio obturador, edema genital y de miembros inferiores, aumento del tiempo quirúrgico), que en general no supera el 5%. (112)

Debemos recordar que los nomogramas, sólo proporcionan un punto de partida en el análisis de la toma de decisiones frente a un paciente con cáncer de próstata localizado en quién se plantea una terapéutica radical.

En suma:

Dado que los mejores métodos imagenológicos disponibles en la actualidad (RM con Nanopartículas o PET/TC Colina), no están disponibles en todos los centros, la linfadenectomía, cuando se considere justificada, continúa siendo el método disponible más exacto para la detección de metástasis ganglionares en los pacientes con cáncer de próstata.

Está indicada en pacientes de Riesgo Intermedio o Alto y debe ser ampliada.

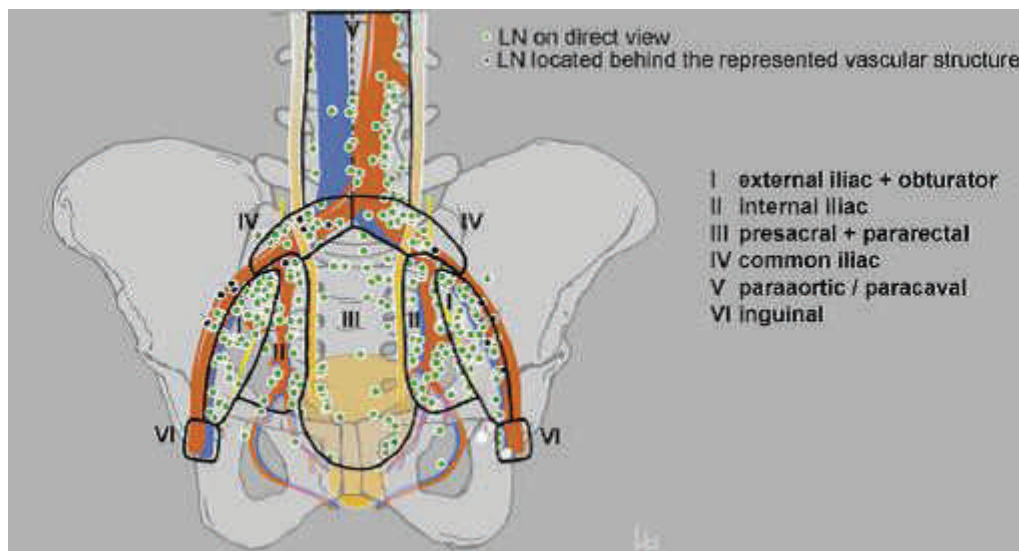


Figura 2. Afectación ganglionar del Cáncer de próstata.(285)

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS Y ESTADIFICACIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO (CPLA)

Es lo mismo Cáncer de Próstata de Alto Riesgo que CPLA? : La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), subdividió los pacientes considerados de Alto Riesgo en subgrupos con el fin de interpretar mejor los resultados de este grupo heterogéneo de pacientes, incluso para los estudios en fase III: (127) (Tabla 5)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- 1) Pacientes con Tumor Clínicamente Localizado de Alto Riesgo. (T3a, Gleason 8-10, PSA mayor de 20ng/ml)
- 2) Tumor Localmente Avanzado. (T3b-T4).
- 3) Tumor con Ganglios Positivos. (N1)

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Tumor Clínicamente Localizado de Alto Riesgo	T3a; Gleason 8-10; PSA>20
Tumor localmente avanzado	T3b-T4
Tumor con Ganglios Positivos	N1

Tabla 5- subdivisión de los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. (127)

El Cáncer de Próstata Localmente Avanzado (CPLA) es diagnosticado en 5 a 15% de los casos nuevos de CP, sin embargo, la incidencia de CPLA en centros terciarios de referencia pueden representar un 25% de los casos. (128)

La definición clínica clásica de CPLA comprende los tumores que se extienden fuera de la capsula prostática pero sin evidencia de metástasis a distancia; estos tumores son generalmente de Alto Riesgo por la Clasificación de D' Amico.

Existen otros parámetros que permiten suponer un CPLA aún sin evidencia clínica de evasión extra prostática. Estos son: PSA mayor a 20 y Gleason mayor o igual a 8; esto hace que los tumores de Alto Riesgo de D'Amico sean considerados como CPLA (aunque como veremos puede existir un tumor Gleason 8 ; T1c, que sería de alto riesgo de D'Amico y no necesariamente avanzado localmente.

Independiente del PSA o del Gleason, existen otros elementos que sugieren un tumor localmente avanzado como ser la evasión extracapsular prostática (EEP) (T3a), invasión de las VVSS (T3b) o compromiso de órganos vecinos (T4).

Pero no todos los CPLA son T3 y un porcentaje de ellos son en realidad tumores órganos confinados. El EORTC-30001 evidenció un 48% de tumores órgano confinados en pacientes inicialmente estadificados como cT3. (129) Es un desafío para el urólogo poder reconocer aquellos tumores que pueden ser inicialmente clasificados como CPLA y en realidad son localizados, y por lo tanto presentan un potencial curativo mucho mayor con las terapéuticas radicales.

Estadificación en CPLA: Clasificar correctamente un CPLA es un elemento fundamental para obtener los mejores resultados del tratamiento que se desea hacer en nuestros pacientes. Descartada la diseminación ósea, habitualmente mediante Centellograma óseo, resta la valoración locorregional por métodos de imagen.

La RM con bobina endorrectal que combine fases morfológicas con fases funcionales (perfusión, difusión y espectroscopía), parece ser superior a la TC y a la Eco Trans-rectal aunque los valores de sensibilidad y especificidad varían enormemente en la literatura (13 a 95% y 49 a 97% respectivamente). (130)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Un tema controversial es si se debe considerar CPLA a la enfermedad ganglionar mínima.

Quienes apoyan este concepto se basan en datos que demuestran que pacientes con pocos ganglios afectados y con invasión microscópica, tienen menor progresión de la enfermedad que aquellos con ganglios masivamente comprometidos; y la evolución de estos pacientes cuando son sometidos a PR y linfadenectomía extensa, no difiere significativamente de aquellos con ganglios negativos. (131)(132)(133)(134)

Los nomogramas son otro elemento de utilidad a la hora de definir un CPLA y ofrecer una terapéutica a los pacientes, en este sentido existen Nomogramas del MSKCC online disponibles en www.mskcc.org/prostate/nomograms.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (T1A –T2C)

Algunos tumores incidentales de próstata (T1a-T2c) pueden diagnosticarse en pacientes de edad avanzada, con una expectativa de vida menor de 10 años o con morbilidad significativa asociada.

Muchos de estos pacientes fallecerán por causas ajenas a su neoplasia prostática por lo que se ha intentado determinar qué tipo de tumores podrían tener un curso indolente en éste grupo de pacientes, que permitiera no realizar tratamientos pretendidamente radicales sobre su enfermedad prostática y mantener estos grupos seleccionados de pacientes en vigilancia.

En este sentido se acepta que en estos grupos seleccionados de pacientes en los cuales el cáncer de próstata se presenta en áreas mínimas y de bajo grado la vigilancia podría ser una opción a considerar.

Pacientes añosos o con muy elevada comorbilidad que no se sientan conformes con una conducta expectante y demanden algún tipo de tratamiento, podrían ser candidatos a un tratamiento hormonal.

El tratamiento hormonal, si bien no es curativo para el cáncer de próstata, puede ser también una opción a ofrecer a aquellos pacientes que no aceptan los riesgos de un tratamiento radical, ya sea una prostatectomía radical o radioterapia.

En éstos pacientes, si son sexualmente activos, el tratamiento hormonal intermitente es una alternativa razonable. (135)

Todos los demás grupos de pacientes con cáncer de próstata deben ser advertidos del riesgo de muerte por su enfermedad y ofrecerle las opciones terapéuticas disponibles, indicando riesgos y beneficios de las mismas.

Las dos modalidades básicas de tratamiento pretendidamente curativo para el cáncer de próstata localizado en la actualidad son: la cirugía (prostatectomía radical) y la radioterapia (radioterapia externa o braquiterapia).

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Otras modalidades como Crioterapia, HIFU, Termoterapia, etc han logrado posicionarse como tratamientos alternativos en estos últimos 10 años.

VIGILANCIA ACTIVA (V.A)

Existe un viejo aforismo que dice: "es más común morir con un cáncer de próstata, que de un cáncer de próstata" y muchos estudios en los últimos años parecen confirmar ese aforismo.

Sabemos que no todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata (CP) localizado desarrollarán una enfermedad mortal por su neoplasia, por lo tanto si tratamos a todos estos pacientes, estaríamos sobre-tratando un grupo de enfermos que sin beneficiarse de ello, corren el riesgo de presentar las secuelas de los tratamientos pretendidamente radicales que todos conocemos y que tanto afectan la calidad de vida (Incontinencia de Orina (I.O), Disfunción Sexual Eréctil (DSE), Estenosis de Uretra, Cistitis y Rectitis Rádica, efectos secundarios de la Hormonoterapia, etc.).

Esto, sumado a datos contradictorios respecto al beneficio del tratamiento radical sobre la mortalidad por cáncer de próstata, ha llevado al concepto, a nuestro entender erróneo, de que quizás no se justifique el diagnóstico precoz del CP, cuando en realidad existe evidencia de que los pacientes menores de 65 años, con tumores más agresivos y PSA más elevado, pueden presentar mejores índices de sobrevida global y cáncer específica a 15 años cuando son tratados. (136)

El desafío entonces es identificar los grupos de pacientes con CP Localizado que no se beneficiarían de un tratamiento radical; para plantearles con seguridad un esquema de V.A y así evitar el sobretratamiento y sus posibles secuelas; reservando los tratamientos pretendidamente curativos (cirugía o radioterapia), para aquellos pacientes en los cuales nuestra intervención puede mejorar su sobrevida a largo plazo.

Datos en el futuro de protocolos actuales de V.A, darán la seguridad necesaria para nuestros pacientes y serán el principal argumento para justificar el diagnóstico precoz del CP. (137)

¿Qué es conceptualmente la Vigilancia Activa?

Debemos entonces comenzar por entender que Vigilancia Activa (VA) es diferente de Watchful Waiting (WW). Mientras que WW es una alternativa de vigilancia ofrecida a pacientes añosos o con comorbilidades en los cuales se plantea un tratamiento paliativo hormonal en etapas avanzadas y sintomáticas de la enfermedad, la VA es una opción inicial para pacientes con CP Localizado, que implica un seguimiento y exámenes periódicos, incluyendo re-biopsias y que pueden en la evolución, requerir un tratamiento pretendidamente curativo de su enfermedad, sin comprometer su pronóstico oncológico por diferir el tratamiento. (138)(139)

¿Por qué ofrecer Vigilancia Activa?

Existen diversas series en la literatura comparando grupos controles con pacientes tratados con Cáncer de Próstata localizado que muestran sobrevidas globales similares. (140)(141)(142)(143)

Además, a pesar de tratar más precozmente el Cáncer de Próstata localizado, no hay unanimidad de criterios sobre si hemos o no cambiado sustancialmente la evolución natural de la enfermedad. (144)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Como ya dijimos anteriormente, muchos pacientes (aproximadamente 35%) diagnosticados y tratados por Cáncer de Próstata localizado nunca desarrollan una enfermedad de riesgo vital, pero pueden quedar con secuelas (I.O, DSE, estenosis de la anastomosis, cistitis, rectitis, segundos tumores, etc) que afectan significativamente su calidad de vida.(144)

El estudio de la Universidad de Toronto, liderado por el Dr. Klotz y quizás uno de los estudios con mayor seguimiento en la actualidad, con 450 pacientes y un seguimiento medio de 7 años; muestra que un 60% de los pacientes no necesitaron tratamiento radical y la sobrevida cáncer específica a 10 años fue de 97%, evidenciando también que ese 3% que fallecieron por su CP eran pacientes con rápido tiempo de duplicación del PSA (menor a 1,6 años).

Este estudio también mostró que los pacientes menores de 70 años presentan 9 veces más probabilidades de fallecer por otra causa que no sea su neoplasia y esta chance es 33 mayor en pacientes mayores de 70 años. (145)

Los resultados de Johns Hopkins en pacientes de muy bajo riesgo también mostraron que a 3 años el 60% de los pacientes permanecían en V.A. (146)

El estudio PIVOT, que randomizó 700 pacientes entre 1994 y 2004 para tratamiento o vigilancia, evidenció una reducción en el riesgo de muerte por cáncer a favor del grupo tratado con cirugía de 2,6% y este beneficio sería más notorio aún en pacientes con PSA mayor de 10 ng/ml o de riesgo intermedio o alto de la Clasificación de D'Amico, no así en los grupos de bajo riesgo.

La gran crítica a este estudio es una alta contaminación del grupo en vigilancia (30%). (147)

Dos estudios epidemiológicos (ERSPC y PLCO) aportan evidencia algo contradictoria: mientras el estudio europeo ERSPC, mostró un 20 a 30% de descenso en la mortalidad por cáncer de próstata en los pacientes tratados respecto al grupo de pacientes no tratados, el número de pacientes necesarios a tratar para lograr un beneficio fue inicialmente de 48.

Sin embargo un seguimiento más prolongado de un brazo del ERSPC, el Gotemborg Study, con un seguimiento a 14 años, evidenció que el número de pacientes a tratar para evitar una muerte por cáncer es de 12. (148)

Por otro lado, el estudio americano PLCO, no mostró diferencias en sobrevida global por cáncer de próstata en ambos grupos (tratados o no tratados), aunque si mostró que en hombres jóvenes y sin comorbilidades el número de pacientes a tratar para evitar una muerte por cáncer sería de 5 y que la muerte por cáncer de próstata ocurre casi siempre en tumores de grado intermedio a alto. Este estudio fue ampliamente criticado por la alta contaminación del grupo control y el escaso seguimiento. (149)

A pesar de que la información hasta ahora publicada puede parecer contradictoria o con escaso seguimiento, lo que es evidente es que, ofrecer V.A a seleccionados pacientes con Ca Pr Localizado de Bajo Riesgo es quizás la mejor opción inicial y será la opción definitiva en más de la mitad de ellos, siempre y cuando entiendan el concepto de V.A y los riesgos y beneficios que ello implica. (144) (150)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

¿A quienes ofrecer Vigilancia Activa?

Si entendemos que la V.A. es una opción a ofrecer a nuestros pacientes con Ca Pr Localizado, el siguiente paso sería identificar aquellos pacientes que serían candidatos a ingresar en un protocolo de V.A.

Las series iniciales en 1994, consideraban la V.A en pacientes mayores de 70-75 años, con comorbilidades, y que cumplieran los criterios de Epstein (Muy Bajo Riesgo) o D'Amico (Bajo Riesgo). (151)(152)

Sin embargo, las series actuales no consideran la edad como un impedimento para la V.A y no es necesario que el paciente presente comorbilidades para ello. Es más, si bien la mayoría de las series siguen considerando para la V.A los pacientes de Bajo Riesgo o Muy Bajo Riesgo, existen actualmente publicaciones con pacientes de riesgo intermedio en V.A. (153)(154)

A los criterios de inclusión para V.A que adhieren la mayoría de los protocolos actuales, creemos debería agregarse un criterio que no aparece en las publicaciones y son aquellos pacientes que inicialmente no acepten o no estén convencidos de los efectos secundarios de los tratamientos radicales.

En este grupo de pacientes, la V.A como tratamiento inicial y una re-biopsia alejada que evidencie un tumor más agresivo o más extenso, quizás le permita al paciente asimilar la idea de una neoplasia potencialmente mortal y acepte entonces los riesgos de un tratamiento eventualmente curativo.

Uno de los mayores temores del médico y también de algunos pacientes, es saber, si realmente es seguro ofrecer V.A con los criterios actuales.

En este sentido, un Estudio Multi Institucional de 4 centros en EEUU, con una Cohorte de 262 pacientes portadores de CP de Bajo Riesgo en V.A, mostró que a 2 años, 91% de los enfermos continuaban en V.A y a 5 años, el 75% continuaban en V.A, lo que evidencia una alta adherencia al tratamiento.

Este estudio también aporta elementos de seguridad al mostrar que en el grupo de pacientes que salieron de la V.A y fueron tratados tardíamente mediante cirugía o radioterapia, 95% estaban libres de enfermedad a 2 años del tratamiento curativo. (155)

Existen actualmente muchos Protocolos de Vigilancia Activa ampliamente difundidos, que presentan criterios en común y otros diferentes para la selección de pacientes, algunos de ellos se ilustran en la tabla 6.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

PROTOCOLO V.A	PSA	Nº DE CORES POSITIVOS	% DEL CORE COMPROMETIDO	ESTADÍO CLÍNICO
Johns Hopkins, Epstein Criteria	Densidad PSA ≤ 0.15 ng/ml	≤ 2	≤ 50	T1c
MSKCC	≤ 10 ng/ml	≤ 3	≤ 50	T1c-T2a
PRIAS	≤ 10 ng/ml y densidad PSA < 0.2 ng/ml.	≤ 2	-	T1c-T2
UCSF	≤ 10 ng/ml	≤ 33% (de al menos 6 cores)	≤ 50	T1c-T2
University of Miami	≤ 15 ng/ml	≤ 2	≤ 20	T1c-T2

Tabla 6. Protocolos de vigilancia activa. (156)

Entonces surgen claramente algunas interrogantes: que protocolo elegir ?, hay algún protocolo superior a otro?. En este sentido, un estudio comparativo de cohorte sobre 391 pacientes con criterios de V.A según Protocolos de EPSTEIN, MSKCC, PRIAS, UCSF y U. Miami, mostró que 75% de los pacientes tienen criterios de inclusión en un protocolo y 23% tienen criterios de inclusión para todos los protocolos.

Los criterios de PRIAS y UM según este estudio, mostraron mejor especificidad y sensibilidad para definir «Cáncer insignificante», y los criterios de EPSTEIN mostraron alta especificidad pero baja sensibilidad para los criterios patológicos, sin ser superior a los otros protocolos.

En definitiva este estudio entiende que no existe un protocolo claramente superior a otro y que la elección dependerá de la preferencia del médico y del paciente. (156)

Para una correcta selección del paciente, debe considerarse entonces: (157)

- 1) Perfil psicológico del paciente,
- 2) El entorno familiar del paciente,
- 3) Datos Aportados por la biopsia,
- 4) Tipo de tumor.

1) Perfil Psicológico del Paciente: resulta evidente que no todos los pacientes pueden convivir con la idea de tener un cáncer de próstata sin tratar, sin que ello afecte su calidad de vida.

Además el paciente debe estar dispuesto a realizarse controles periódicos y biopsias repetidas en la evolución. Estos dos elementos son fundamentales y deben ser considerados antes aún que los criterios histológicos, PSA o Estadío Clínico, un paciente temeroso de su seguridad por no tratar su neoplasia o que no entienda el concepto de V.A como una forma de tratamiento que implica conductas intervencionistas, no debería ser considerado para esta modalidad terapéutica, aún cumpliendo los criterios histológicos o de PSA.

2) Entorno Familiar del Paciente: las consideraciones hechas en el punto 1, deben también extenderse al entorno familiar, éste debe acompañar y apoyar al paciente en su decisión de ingresar en un protocolo de V.A.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

3) Datos aportados por la Biopsia: este punto es crítico en la correcta selección de los enfermos ya que sabemos que existe un riesgo de hasta 30% de subestadificación en la biopsia inicial.

Para mejorar los criterios diagnósticos y minimizar el riesgo de incluir en V.A un tumor más agresivo de lo que pensamos, la biopsia debe ser hecha por un técnico experimentado, informar sobre el volumen prostático, la topografía exacta de las muestras, el tamaño de las mismas en mm y un número de biopsias no inferior a 12 muestras.

Además el patólogo debe ser también un técnico experiente, que informe sobre la existencia de un patrón de Gleason principal y secundario, la extensión en mm y el porcentaje de tumor en la muestra.

Si estos elementos están todos presentes en el informe de la biopsia podemos considerar entonces que es una biopsia confiable y que es seguro ofrecer una V.A según estos criterios.

Si no están presentes todos estos elementos en los datos aportados por la biopsia, debemos considerarla como no confiable y no es seguro tomar una decisión basada en criterios histológicos. Frente a este escenario, lo más correcto parece proceder a una nueva biopsia que cumpla con todos los criterios antes mencionados antes de ofrecer una V.A.

4) Tipo de Tumor: los adenocarcinomas de próstata con Score de Gleason 6 se consideran de bajo riesgo, algunos autores proponen que cuando el Score de Gleason es inferior a 6 quizás no se debería informar cáncer sino denominarlas lesiones indolentes ya que el riesgo de enfermedad clínica o metastásica con estas lesiones es casi nulo. (158)

Debemos saber que tumores de bajo grado de Gleason pero con alto volumen tumoral en las muestras, tienen mayor riesgo de sub-estadificación, en tanto tumores de bajo grado de Gleason y bajo volumen tumoral, tienen muy bajo riesgo de sub-estadificación. (159)

Un tema controversial es si cuando existe un foco microscópico de Gleason 4 con patrón predominante Gleason 3, debe interpretarse igual que cuando existe un patrón claro de Gleason 4. Algunos autores plantean la posibilidad de ofrecer V.A a aquellos pacientes con tumores microfocales Gleason 4 y baja carga tumoral. (160)

En la tabla 7 se resumen los conceptos de Tumores de Bajo Riesgo y Muy Bajo Riesgo. (161)(162)

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
BAJO RIESGO (D'AMICO)	T1c-T2a; PSA≤10; Gleason 6
MUY BAJO RIESGO (EPSTEIN)	T1c-T2a; PSA D <0.15; Gleason 6 ; 1 o 2 cores +

Tabla 7. Bajo riesgo (D'amico) y muy bajo riesgo (Epstein)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

¿Cuál es el rol de la Resonancia Magnética (RM) en la Vigilancia Activa?

La RM con espectroscopía es una opción a considerar en la V.A ya que el 75% de las lesiones sugestivas de cáncer en la Resonancia se confirman histológicamente, pero aún más importante, es el hecho de que las lesiones anatómicas en la RM se asocian con progresión histológica en las re-biopsias y como sabemos, la principal causa de abandono de la V.A es la progresión histológica en las re-biopsias sucesivas. (163)(164)(165)

Otro elemento favorable de la RM es que los tumores diagnosticados por este método, son clínicamente significativos en un porcentaje superior a los tumores diagnosticados por biopsias randomizadas. (166)

La posibilidad de no diagnosticar por RM un cáncer de próstata clínicamente significativo, definido por un tumor mayor de 5mm en el core o de patrón Gleason mayor igual a 3, es de solo 2%. (167)(168)

Si bien actualmente no está claro el rol de la RM y la evidencia indica que no tiene valor predictivo independiente de la biopsia para predecir tumores de alto riesgo, es probable que en el futuro evitemos biopsias innecesarias o mejoremos el diagnóstico de tumores significativos en el seguimiento de los pacientes en V.A usando esta imagenología.

¿Cuál es el rol del PSA en la Vigilancia Activa?

Debemos comenzar diciendo que no hay unanimidad en la literatura respecto a esto, si bien algunas experiencias consideran el incremento de PSA como un criterio para proponerle al paciente salir de la V.A, esto no es aceptado unánimemente.

Usando los criterios de Epstein, la experiencia publicada por el grupo de John Hopkins no encontró relación entre PSA DT y cambios histológicos en la re-biopsia, en esta misma línea se ubica la experiencia de la UCSF, quienes encuentran escasa concordancia entre PSA V y progresión histológica en las re-biopsias. (169)(170)

En contrapartida, el estudio PRIAS encontró que un PSA DT menor a 3 años se asocia con progresión histológica en la re biopsia y la experiencia del ROYAL MARSDEN muestra que una PSA V mayor a 2 ng/ml se asocia con aumento del grado histológico o del porcentaje de tumor en los cores de re-biopsias. (171)(172)

En la práctica clínica, un cambio aislado del PSA quizás no justifique retirar al paciente de V.A y proponerle un tratamiento radical, pero puede adelantar la re-biopsia. (173)

¿Cuál es el rol de la re-biopsia en la Vigilancia Activa?

En todas las series publicadas, la principal causa de abandono de la V.A es el cambio en la gradación histológica o en la carga tumoral de las re-biopsias.

La mayoría de los protocolos proponen una re-biopsia aproximadamente a los 12 meses, esta biopsia debería incluir muestras de la zona anterior y anterolateral de la próstata.

Si la primera re-biopsia es negativa o no muestra cambios, subsecuentes biopsias pueden ser hechas a los 3 y 5 años, dependiendo de la cinética del PSA, ansiedad de los pacientes o hallazgos de la RM como ya hemos analizado. La biopsia negativa a los 12-18 meses reduce en 50% el riesgo

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

de progresión del CP, pero estos pacientes deben seguir en V.A. Quizás a partir de los 80 años las re-biopsias deberían eliminarse. (174)(175)(176)

Usando los criterios del Memorial, de re-biopsia inmediata a los 3 meses con 10 cores, un 38% de los pacientes podrían no ingresar en el protocolo de V.A (22% por aumento del volumen tumoral en los cores y 16% por aumento del grado histológico). (177)(178)

La experiencia usando criterios PRIAS de re-biopsia al año, 4 años y 7 años, muestra que un 26% de los pacientes podrían salir de la V.A en la evolución (9% por aumento del grado histológico y 17% por aumento del volumen tumoral en los cores. (179)

En la UCSF la experiencia es similar, con rebiopsia a los 12-18 meses, 20-30% de los pacientes saldrían de la V.A por aumento de grado o del volumen tumoral. (180)

¿Tienen lugar los 5 ARI en la Vigilancia Activa?

Este tema es controversial, el uso de estas drogas sería una intervención terapéutica en la V.A, cuyo beneficio teórico sería disminuir la progresión histológica o el volumen tumoral en las re-biopsias.

En este sentido, el estudio REDEEM, estudio prospectivo, randomizado de Dutasteride vs placebo con biopsias prostáticas a los 18 y 36 meses, mostró una reducción del 10% de progresión histológica en el grupo tratado con Dutasteride respecto al grupo placebo (38% vs 48%). (181)

Este posible beneficio, debe correlacionarse con los efectos secundarios del tratamiento con Dutasteride que pueden afectar la calidad de vida, principalmente la disfunción eréctil. En este mismo estudio, el grupo tratado con Dutasteride presentó 10% más de disfunción eréctil respecto al grupo control (24% vs 15%).

Quizás el uso de los 5-ARI puede tener un lugar en aquellos pacientes que queriendo ingresar en un protocolo de V.A y cumpliendo todos los criterios, se sienten más seguros si se realiza algún tipo de tratamiento médico.

¿Es seguro diferir un eventual tratamiento radical por ingresar en Vigilancia Activa ?

Esta es sin duda una interrogante siempre presente en el médico y en el paciente cuando se analiza la posibilidad de ingresar en un protocolo de V.A.

En este sentido, la experiencia publicada por los grupos de Johns Hopkins y PRIAS muestra resultados comparables a las series de pacientes tratados inmediatamente luego del diagnóstico de CP.

El grupo de Johns Hopkins publicó su experiencia en 48 pacientes, con un tiempo entre el diagnóstico y la Prostatectomía Radical de 30 meses.

Encontraron un 70% de tumores órganos confinados en estos pacientes, 1 paciente con ganglios positivos y un paciente con VVSS positivas.

Estos resultados para los autores son comparables a los que obtienen con los pacientes que se someten a tratamiento inmediato.(182)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

La experiencia publicada por PRIAS en estos pacientes, informa un 17% de pT3a y 38% de márgenes positivos.

Este estudio entiende que el mayor criterio para ofrecer un tratamiento radical a los pacientes en V.A es el diagnóstico de un Patrón de Gleason 4 o 5 en las re-biopsias, plantean que el aumento del volumen tumoral con Patrón 3, no necesariamente es indicación de tratamiento radical. (183)

¿Cuál es el rol de los biomarcadores en la Vigilancia Activa?

Al igual que la RM, los Biomarcadores son un área a desarrollar en la V.A, pero que sin duda en el futuro aportarán datos que asociados a los criterios actualmente existentes, nos permitan seleccionar mejor aún los pacientes para tratamientos radicales o V.A.

El PCA3 no ha demostrado aún utilidad para diferenciar pacientes de bajo o alto riesgo, el BRCA2 es una mutación que puede asociarse a cánceres de próstata más agresivos, la sobre-expresión TM-PRSS2 E/T también se asocia con mayor agresividad tumoral y el PTEN se asocia frecuentemente a Score de Gleason 7. (26)

Calidad de vida y Vigilancia Activa

Es una creencia muy difundida, el hecho de que convivir con un diagnóstico de CP , afecta negativamente la calidad de vida.

Esto posiblemente sea así en algunos pacientes y estos pacientes seguramente no serían candidatos a ingresar en un protocolo de V.A. Analicemos entonces que dice la evidencia publicada al respecto.

Un estudio Escandinavo, Randomizado, comparando parámetros psicológicos de calidad de vida entre pacientes sometidos a Prostatectomía Radical o Vigilancia Activa, no mostró diferencias en ambos grupos. (184)

El estudio Finnish sobre calidad de vida en 126 pacientes sometidos a V.A, demostró que la V.A no provocó distorsiones psicológicas en términos de calidad de vida en cuestionarios RAND-36, IIEF-5 y IPSS. (185)

En ambos estudios mencionados, ninguno de los pacientes cambió la V.A por tratamiento radical por ansiedad e incluso los pacientes en V.A mostraron un mejor estado mental y físico cuando fueron comparados con una cohorte de la población general y estratificados por edad.

Otro estudio publicado, el U.S STUDY, estudio comparativo sobre 125 pacientes, evidenció que cuando fueron comparados en términos de calidad de vida, con un grupo de pacientes tratados inmediatamente luego del diagnóstico de CP; los pacientes en V.A mostraron una mejor calidad de vida. (186)

Toda esta evidencia demuestra, que si se seleccionan correctamente los pacientes, la V.A puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes sin provocar efectos psicológicos adversos por no tratar inmediatamente su CP.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Riesgos actuales de la Vigilancia Activa.

Debemos recordar que nuestro objetivo es brindar seguridad a nuestros pacientes ante la toma de cualquier decisión, para ello debemos tener siempre presente que la V.A es una más de las alternativas frente a una CP Localizado de Bajo Riesgo y que al igual que las otras alternativas tiene sus riesgos y beneficios.

El primer riesgo es la incorrecta selección del enfermo, para disminuir este riesgo, debemos considerar siempre los 4 elementos analizados (perfil psicológico del paciente, perfil del entorno familiar, datos de la biopsia y tipo de tumor).

Aún en pacientes correctamente seleccionados, existe un riesgo de sub-estadificación clínica o histológica (20-30%), que puede ponerse en evidencia en los controles periódicos de tacto rectal y PSA o en las re-biopsias sucesivas, en estos casos debemos ofrecer a nuestros pacientes otras opciones terapéuticas.

Existen pacientes que con criterios correctos de V.A pueden desarrollar enfermedad extra prostática (20% estadíos mayores a pT2), este riesgo de enfermedad extra prostática está presente en todos los pacientes al momento del diagnóstico inicial de CP.

Futuros estudios en Vigilancia Activa.

Para seguir avanzado en disminuir el sobre-tratamiento de los pacientes con Ca Pr, en el futuro llegarán estudios que aporten mas evidencia al respecto y que nos ayuden a una mejor selección de nuestros pacientes para cada opción terapéutica existente.

PROTECT es un estudio desarrollado en el Reino Unido donde se randomizaron 900 pacientes en 3 brazos para recibir Cirugía, Radioterapia o Vigilancia Activa, ofreciéndoles cambio de randomización si hay reclasificación histológica en las re-biopsias. Los primeros reportes se esperan en 2014.

Necesitamos estudios de pacientes en V.A con seguimientos a 15 y 20 años, estudios para definir el rol de la RM Multiparamétrica y de los Biomarcadores en la V.A.

En suma: La VA debe ser considerada una modalidad de tratamiento en el CP de Bajo Riesgo, por ello debemos conocer exhaustivamente sus indicaciones, saber cómo seleccionar los mejores candidatos para esta terapéutica, tal como lo hacemos en la elección de la cirugía o la RT.

El perfil psicológico del paciente y su entorno, son tan importantes como los datos de la biopsia o el PSA. Existen muchos Protocolos para la VA y ninguno parece ser superior a otro.

El elemento más importante para considerar la salida del paciente de la VA son el aumento del grado de Gleason o del volumen tumoral en los cilindros de las re-biopsias.

La RM parece tener un rol cada vez mas importante en el seguimiento de los pacientes en VA y quizás se puedan evitar re-biopsias en la evolución si la RM no muestra elementos sospechosos de neoplasia.

PROSTATECTOMÍA RADICAL

La misma puede realizarse por vía abierta (retropúbica o perineal), Laparoscópica (transperitoneal o subperitoneal) o Laparoscópica Asistida por Robot (transperitoneal).

Ante la posibilidad de realizar la PR por diferentes técnicas, en los últimos años existe gran cantidad de publicaciones que buscan encontrar si hay alguna superioridad entre las diferentes técnicas abiertas o mínimamente invasivas.

Un meta-análisis publicado en 2009 encuentra una diferencia a favor de las técnicas mínimamente invasivas respecto al sangrado intraoperatorio pero no encuentra diferencias en los resultados funcionales (incontinencia de orina, disfunción eréctil) u oncológicos (recaída bioquímica, mortalidad) entre las diferentes técnicas. (187)

Reuniones de expertos no han podido demostrar superioridad de una técnica sobre otra pero coinciden en que la experiencia del cirujano es el factor más importante a la hora de lograr los mejores resultados funcionales y oncológicos. (188)

Una revisión sistemática posterior, en 2012, demostró una superioridad de la PR Robótica respecto a la abierta, en términos de recuperación precoz de la continencia y las erecciones (antes de los 12 meses); pero los resultados alejados fueron similares con ambas técnicas. (189)(190)(191)

En un análisis apareado de 120 pacientes, Rocco y cols publican ventajas de la PR Robótica respecto a la cirugía convencional en términos de sangrado intraoperatorio, estadía hospitalaria, control precoz de la continencia y recuperación precoz de las erecciones. Los resultados oncológicos fueron similares. (192)

Otro tema controversial es el número necesario de pacientes para considerar una curva de aprendizaje que permita lograr los mejores resultados.

La curva de aprendizaje puede ser definida como el número necesario de casos para realizar un procedimiento quirúrgico en tiempos razonables, con índices de complicaciones aceptables y logrando resultados clínicos post operatorios de calidad.

Si bien no hay unanimidad, podría decirse que son necesarios unos 200 casos para alcanzar resultados de calidad. (193)(194) Evaluando resultados oncológicos en técnicas mínimamente invasivas a través de los márgenes positivos, diferentes autores coinciden en que con menos de 50 PR el porcentaje de márgenes positivos es entre 35 y 50%, descendiendo a 10% luego de las 200 prostatectomías. (195)(196)(197)

También la continencia urinaria y la disfunción eréctil se correlacionan con la experiencia del cirujano. (198)

Respecto a las técnicas mínimamente invasivas:

“ Debemos ser honestos con los pacientes, no crear sobre-expectativas y hablar siempre del resultado de la técnica en nuestras propias manos, recordando que el Robot hace mejor la cirugía pero no mejor al cirujano”. (199)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

La mayor ventaja de la prostatectomía radical es el excelente control de la enfermedad a largo plazo, fundamentalmente cuando los tumores se encuentran confinados al órgano en la pieza de exéresis, con una sobrevida a 10 años de aproximadamente 70 a 75%. (200)

Lamentablemente con los métodos actuales de valoración y estadificación preoperatoria, solamente un 50% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en las grandes series publicadas presentan en la pieza un tumor realmente localizado en la próstata.

Respecto a la técnica quirúrgica los resultados en cuanto a control de la enfermedad, morbilidad y complicaciones son similares en todas las técnicas descriptas en la actualidad.

La linfadenectomía puede obviarse en pacientes con antígeno prostático menor de 10 ng/ml o Score Gleason 6.

Frente a casos seleccionados y habiendo discutido previamente con el paciente la situación, ante un compromiso ganglionar metastásico, podría realizarse la prostatectomía radical con el fin de lograr un mejor control local de la enfermedad asociando posteriormente el tratamiento hormonal.

Complicaciones:

La mortalidad de la prostatectomía radical es inferior al 1%.

Incontinencia urinaria:

Se observa en aproximadamente 2 a 10% de los pacientes luego del año de la cirugía, no debiéndose esperar una mejoría espontánea más allá de este plazo. (201)

Se citan como factores de riesgo para la incontinencia la edad del paciente, la necesidad de un tratamiento por estenosis de la anastomosis uretrovesical, resección de ambas bandeletas neurovasculares y en particular detalles de la técnica quirúrgica empleada.

Las soluciones eventuales en esta complicación son:

Inyección de sustancias endouretrales no reabsorbibles, electroestimulación perineal o colocación de esfínter artificial. (202)

Estenosis de la anastomosis uretrovesical:

Es reportada en 0,5 a 9% de los pacientes y se plantean como factores de riesgo la existencia de una cirugía prostática previa (adenomectomía), excesivo sangrado intraoperatorio, fuga de orina perianastomótica y una incorrecta aposición mucosa mucosa de la anastomosis. (203)(204)(205)

Algunas estenosis pueden solucionarse con dilataciones periódicas en tanto otras requerirán una incisión quirúrgica endoscópica.

Disfunción eréctil:

Se presenta en un 30 a 60% de los pacientes y está en relación con la calidad de las erecciones previas a la cirugía, la edad del paciente y la posibilidad de preservar una o ambas bandeletas neurovasculares.

El tratamiento de la disfunción eréctil secundaria a la prostatectomía radical incluye drogas vía

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

oral, inyección intracavernosa de drogas vasoactivas e incluso prótesis peniana.

Respecto al uso de inhibidores de la 5-FDE, estudios actuales han mostrado que ésta droga aumenta la duración y la amplitud de las erecciones nocturnas en hombres con disfunción eréctil.

Basándose en el hecho que las erecciones aumentan la oxigenación de los tejidos y evitan la fibrosis del músculo liso, la terapia con drogas v/o para aumentar las erecciones nocturnas podría tener beneficios sobre el tejido eréctil y el músculo liso cavernoso. (206)

La tendencia actual para la recuperación de las erecciones post PR es el inicio en el post operatorio inmediato de drogas v/o y dispositivos de vacío, indicando recuperación con drogas vasoactivas intracavernosas cuando no hay una respuesta favorable. La indicación de inyecciones intracavernosas es más efectiva si estas se indican precozmente, antes de los 6-12 meses post cirugía. (207)

Sobrevida:

La sobrevida cáncer específica luego de la prostatectomía radical está en íntima relación con el estadio patológico definitivo, el Score de Gleason y el PSA preoperatorio.

Más del 90% de los hombres con un cáncer de próstata confinado al órgano tendrá antígeno indetectable a los 5 años de la cirugía, en tanto éste porcentaje es del 70% cuando hay compromiso capsular significativo, del 40% si hay invasión de las vesículas seminales y de tan sólo 15% si hay metástasis ganglionares. (208)

Considerando el Score Gleason se observa una evolución libre de enfermedad a los 5 años basados en valores indetectables de antígeno del 90 al 98% para pacientes con Score 6 y de 45 a 53% con Score mayor o igual a 7.

En relación al antígeno preoperatorio este porcentaje de sobrevida libre de enfermedad es de 83 a 95% para valores inferiores a 10ng/ml y de 45% para pacientes con valores de PSA preoperatorios superiores a 20 ng/ml. (209)

Series actuales de PR por técnicas mínimamente invasivas muestran resultados oncológicos similares a los antes mencionados, con tasas de falla bioquímica en los tumores pT2 en torno al 5-10%. (210)(211)(212)

En suma: No hay evidencia que una técnica quirúrgica sea superior a otra en el control oncológico del CP, quizás el mayor beneficio de la laparoscopia y la robótica sea una recuperación más precoz de la continencia y la potencia sexual. Debemos recordar que el factor más importante es la experiencia del cirujano y no la técnica utilizada para la PR.

RADIOTERAPIA

El tratamiento radiante ya sea en su modalidad externa o con implante intraprostático de material radioactivo (radioterapia intersticial o braquiterapia) es una opción válida en estos pacientes.

La selección de pacientes en cuanto a eficacia del tratamiento y sobrevida es similar a la de la prostatectomía radical, en este sentido cuando el antígeno preoperatorio excede los 15 a 20 ng/ml o el score de Gleason es mayor de 7 los porcentaje de falla del tratamiento radiante son mayores. (213)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Las dos modalidades clásicas de radioterapia son: la radioterapia externa y la Braquiterapia, en los últimos años se han desarrollado nuevas modalidades de radioterapia que analizaremos a continuación.

Nuevas modalidades de Radioterapia: no se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare prostatectomía radical (PR) con radioterapia externa (RTE) o braquiterapia por CP localizado.

Sin embargo, el consenso de los National Institutes of Health (NIH) establecido en 1988 sigue estando vigente: la RTE obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía; además, la RTE depara una calidad de vida al menos tan buena como la conseguida con la cirugía. (214)

La radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) es el método de referencia y, al comienzo del tercer milenio, la radioterapia modulada por la intensidad (RTMI), una forma optimizada de RTC-3D, está ganando terreno gradualmente en centros especializados.

Además de la RTE, ha habido un interés continuo y creciente en la braquiterapia transperineal en dosis bajas o altas. En el CP localizado y localmente avanzado, varios ensayos en fase III aleatorizados realizados por sociedades científicas de radioterapia, como el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), han establecido las indicaciones de la combinación de RTE y tratamiento de privación androgénica (TPA).

Introducción de la radioterapia tridimensional (RT3D): con el surgimiento de la tomografía computarizada (TC), que se tornó más accesible en la década del 90, hubo un gran salto tecnológico en el área de la Radioterapia (RT).

En ese momento iniciaba la radioterapia tridimensional (RT3D), o radioterapia conformacional, que al utilizar la TC para su planeamiento, permite una mejor definición del objetivo, mejor utilización de la dosis en el objetivo así como el conocimiento de la dosis recibida por los órganos de riesgo.

Este método evita que el cáncer de próstata sea excluido del campo de tratamiento en el 40% en relación al planeamiento convencional con radiografías.(215)

Diferentes estudios demostraron la superioridad de la RT3D en relación a la convencional, todas las ventajas trazadas para la RT3D permitían que el escalonamiento de las dosis de tratamiento fuese consagrado, mejorando el control tumoral con tasas de toxicidad agudas y tardías más aceptables.

Radioterapia con intensidad modulada (RTMI):

La RTMI permite a los oncólogos radioterápicos aumentar las dosis de radiación de forma homogénea hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana, sin dejar de respetar las dosis de tolerabilidad en los órganos con riesgo.

Sin duda alguna, la RTMI es la única forma segura de administrar tratamiento en caso de aumento de la dosis por encima de 80 Gy aplicando fracciones convencionales de 2 Gy o de aumento de la dosis mediante radioterapia hipofraccionada, que ha suscitado un interés renovado.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Sin embargo, ambas situaciones terapéuticas han de aplicarse exclusivamente dentro de los límites de un ensayo clínico debidamente diseñado.

El Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center cuenta con la mayor experiencia con esta técnica y hace poco se han actualizado sus resultados, con descripción del control de la enfermedad y la toxicidad en dos cohortes de pacientes.

En la primer cohorte, 561 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 81 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 8 años en los pacientes de los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable fue del 85 %, 76 % y 72 %, respectivamente, según la definición de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) vigente en ese momento. (214)

En la segunda cohorte, 478 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 86,4 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 5 años según la definición del valor nadir más 2 ng/ml fue del 98 %, 85 % y 70 % en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. (216)

Hasta ahora, no se han publicado ensayos aleatorizados en los que se compare un aumento de la dosis con RTMI y RTC-3D.

Sin embargo, hay varios estudios en curso (NCRI del Reino Unido, MD Anderson, Fox Chase y Ottawa Health Research Institute), investigándose en uno (Ottawa) esta investigándose la tomoterapia helicoidal y en dos (NCRI y MD Anderson), la radioterapia con aumento de dosis hipofraccionado.

En el caso del aumento de la dosis con RTMI, el movimiento de los órganos pasa a ser una cuestión esencial en cuanto a control del tumor y toxicidad del tratamiento.

Así pues, en las técnicas en desarrollo se combinará RTMI con alguna forma de radioterapia guiada por imagen (RTGI), en la que pueda visualizarse el movimiento de los órganos y puedan aplicarse correcciones en tiempo real, aunque aún no está claro el medio óptimo de conseguirlo. (217)

Otra técnica en desarrollo para la aplicación de RTMI es la tomoterapia, en la que se utiliza un acelerador lineal montado en un pórtico anular que rota a medida que se irradia al paciente en el centro del anillo, de forma análoga a la tomografía computarizada (TC) helicoidal. Datos preliminares indican que esta técnica es viable en el tratamiento del CP. (218)

Radioterapia con haz de protones y con haz de iones de carbono:

En teoría, los haces de protones son una alternativa atractiva a la radioterapia con haz de fotones en el CP porque depositan casi toda la dosis de radiación al final del trayecto de la partícula en el tejido (el pico de Bragg), en comparación con los fotones, que depositan la radiación a lo largo de todo su trayecto.

Además, se produce una caída muy pronunciada de los haces de protones más allá de su profundidad de depósito, lo que supone que podrían respetarse eficazmente los tejidos normales críticos ubicados más allá de esta profundidad. Por el contrario, los haces de fotones siguen depositando energía hasta que dejan el organismo, incluida una dosis de salida.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

En la práctica, sin embargo, esto tiene el inconveniente de que las distribuciones de las dosis procedentes de protones son muy sensibles a los cambios de la anatomía interna, como podría suceder con el llenado vesical o rectal, y que la terapia protónica de la próstata se administra habitualmente con haces laterales.

También es posible que la radioterapia con transferencia de energía lineal (TEL) elevada con protones o iones de carbono ofrezca ventajas biológicas intrínsecas con respecto a los fotones, presentando una mayor capacidad de lesionar el ADN dosis por dosis.

A fin de comparar la eficacia de los protones con la de los fotones, sería necesario un ensayo aleatorizado con uso de dosis equivalentes, en el que se compararan terapia con haz de protones y RTMI; el RTOG está considerando la posibilidad de emprender un estudio de este tipo.

En teoría, la terapia protónica podría asociarse a un menor riesgo de Cánceres secundarios en comparación con la RTMI, debido a la menor dosis integral de radiación, aunque no hay datos en pacientes tratados por CP que lo respalden.

Los iones de carbono ofrecen ventajas teóricas similares a las de los protones, como alternativa al tratamiento con haz de fotones.

Braquiterapia transperineal:

Es una técnica segura y eficaz que generalmente requiere menos de dos días de hospitalización. Se ha llegado a un acuerdo unánime con respecto a los criterios de idoneidad siguientes:

- Estadio cT1b - T2a N0, M0.
- Puntuación de Gleason ≤ 6 determinada en un número suficiente de biopsias aleatorias.
- Valor de PSA inicial ≤ 10 ng/ml.
- ≤ 50 % de los cilindros de biopsia afectados por el cáncer.
- Volumen prostático < 50 cm³.
- Puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS) ≤ 12 . (219)

Los pacientes con CP de bajo riesgo son los candidatos más idóneos a recibir braquiterapia con tasa de dosis baja (TDB).

No se han efectuado ensayos aleatorizados en los que se haya comparado la braquiterapia con otras modalidades terapéuticas curativas y los resultados se basan en series de casos no aleatorizadas.

Se han publicado los resultados de implantes permanentes de distintos centros con una mediana de seguimiento de entre 36 y 120 meses. (220) Se ha comunicado que la supervivencia sin recidivas después de 5 y 10 años oscilo entre el 71 % y 93 % y entre el 65 % y 85 %, respectivamente. (221,222)

Asimismo, se ha demostrado una correlación significativa entre la dosis implantada y las tasas de recidivas . Los pacientes tratados con una D90 > 140 Gy mostraron una tasa de control bioquímico significativamente mayor (PSA $< 1,0$ ng/ml) a los 4 años que los que recibieron menos de 140 Gy. (92 % frente al 68 %).(223)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

No tiene ninguna ventaja añadir TPA neoadyuvante o adyuvante a la braquiterapia. (219)

En los casos de implantes permanentes, el yodo-125 en forma granulada es el radioelemento de referencia, mientras que el paladio-103 puede emplearse en tumores menos diferenciados con un tiempo de duplicación elevado.

La dosis administrada en el volumen diana planificado es de 160 Gy en el caso del yodo-125 y de 120 Gy en el del paladio-103. Una puntuación de Gleason de 7 sigue siendo una "zona gris", si bien los pacientes con una puntuación de Gleason de 4 + 3 no muestran diferencias en cuanto a evolución (224).

En suma: La RT es un método efectivo para el tratamiento del CP en sus diferentes modalidades, debemos recordar que así como la experiencia del cirujano es el factor más importante a la hora de valorar resultados en la PR, la radioterapia es un procedimiento técnico-dependiente y tecnología-dependiente.

Hormonoterapia asociada a RT:

La utilización de la hormonoterapia en combinación con la radioterapia en el cáncer de próstata localizado puede ser realizada en el contexto neoadyuvante, adyuvante, o concomitante.

El mayor conocimiento de los efectos adversos del uso de la radioterapia, osteopenia, enfermedades cardiovasculares, alteraciones endocrinológicas, disfunción sexual, y otras que tienen impacto negativo en la calidad de vida pueden aumentar la mortalidad asociada al tratamiento.

La ocurrencia y gravedad de los síntomas se relaciona directamente con el tiempo y la dosis utilizada. De esta manera la indicación de HT en el cáncer de próstata localizado debe ser cautelosa.

Datos observacionales multi-institucionales americanos que incluían a más de 20.000 pacientes, demostraron que aquellos pacientes de más de 66 años, con un CP localizado, el uso de HT primaria, sin asociar ninguna modalidad de tratamiento local, no presenta impacto en sobrevida global (SG) y muy poco impacto en la sobrevida específica por cáncer, en comparación con una conducta expectante, indicando que ésta no debe ser la primera opción de tratamiento para esta población.

No hay beneficio de adicionar HT al tratamiento local para pacientes con enfermedad de bajo riesgo, excepto para disminuir el tamaño prostático.

Complicaciones de la RT: las complicaciones más frecuentes relacionadas con esta modalidad terapéutica son cistitis, rectitis y disfunción eréctil. Es rara la incontinencia urinaria post radioterapia pero existe.

Un meta-análisis publicado en 2007 demostró que todos los tratamientos radiantes, en grado variable, presentan efectos colaterales . (225)

El porcentaje de complicaciones significativas (grado 3 o más de la clasificación CTCAE) en series actuales se mantiene entre 4 y 12%. (226)

La controversia sobre prostatectomía radical o radioterapia en el cáncer de próstata localizado

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

está presente hoy día y existen argumentos a favor y en contra de cada modalidad terapéutica.

Los datos más conocidos respecto a la comparación de estas modalidades terapéuticas, surgen de Estudios Retrospectivos de Centros de Referencia, Harvard en 1999 y Cleveland Clinic-MSKCC en 2004.

En el análisis de Harvard sobre 1800 pacientes todas las modalidades fueron similares en el control bioquímico de los grupos de Bajo riesgo de D'Amico, sin embargo en los Grupos de Riesgo Intermedio la Braquiterapia presentó resultados oncológicos inferiores. (75)

Los datos del análisis de Cleveland y Memorial sobre casi 3000 pacientes, encontraron resultados claramente inferiores en RT con dosis inferiores a 72Gy. (227)

TERAPIAS ALTERNATIVAS

En general, los pacientes con CP localizado son sometidos a terapias radicales (prostatectomía radical, radioterapia externa) que involucran toda la glándula independientemente de la agresividad de la dolencia.

Sin embargo estos tratamientos causan morbilidad como trastornos urinarios, sexuales, como los más relevantes, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Por este y otros motivos, recientemente, US TaskForce, en consonancia con otros grupos, ha desaconsejado el screening y diagnóstico precoz. (228)

Además en las conclusiones del estudio PIVOT se mostró que los tumores de bajo riesgo tienen una mortalidad similar cuando son tratados u observados.(229)

La mayoría de los cánceres de próstata son multifocales e inhomogéneos, pudiendo presentar diferentes patrones de score de gleason en distintas áreas, lo que teóricamente podría desaconsejar el empleo de terapia focal (TF). Entretanto entre un 17 a 20% de los pacientes portadores de CP presentan lesiones localizadas, siendo candidatos para algún tipo de TF. (230)

La filosofía del empleo de la TF es tratar solo la lesión, minimizando la toxicidad para el resto del tejido prostático no neoplásico.

En las últimas décadas el diagnóstico en etapas más tempranas del CP, ha identificado lesiones menores, que ocupan sólo el 5 al 10% del volumen prostático, con mayor propensión de dolencias unifocales o unilaterales, siendo estas lesiones pasibles de TF.

Las terapias focales que vienen siendo realizadas con tecnologías ablativas son: la crioterapia, la ultrasonografía focalizada de alta intensidad (HiFU), la terapia fotodinámica y la braquiterapia focal.

Sin bien las TF no deben ser consideradas como tratamientos de primera línea para CP localizados, este abordaje terapéutico presenta gran potencial en el futuro.

Una de las mayores limitaciones de las TF es el riesgo de subtratamiento. Por ello, similar a lo que

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

ocurre con los candidatos a los protocolos de vigilancia activa, también en los candidatos a TF la tendencia es realizar biopsias confirmatorias.

En algunos centros se realizan biopsias por medio de plantillas perineales con mapeo tridimensional. (231)

La literatura ha demostrado que la asociación de estas plantillas perineales con técnicas de resonancia nuclear magnética multiparamétrica permite una mayor eficacia diagnóstica. (232)

Terapias focales (TF)

La definición presentada en un consenso sobre TF en el 2010 fue la siguiente: "terapia focal es un tipo de tratamiento que busca erradicar un cáncer identificado dentro de la próstata, y al mismo tiempo preservar el tejido prostático normal, con el objetivo de preservar sus funciones genitourinarias" . (233)

Lesión índice

Un grupo de la Universidad de Stanford instauró el concepto de lesión índice o lesión primaria, siendo una lesión clínicamente significativa con volumen aproximado de 0,5 ml, y que es predictiva de progresión. (234)(235)(236)

En general es la mayor lesión y corresponde a un riesgo del 10% de extensión extraprostática. (237)

Adicionalmente, el CaPSURE (EUA) demostró que la proporción de pacientes con cáncer unilateral de pequeño tamaño y bajo riesgo aumentó del 30% en el período entre 1989-1992, a un 45% en el período entre 1999-2001. (238)

Más recientemente Mouraviev y cols. refieren una dolencia unifocal y unilateral en el 13-67% de los pacientes. (239)

Si bien la idea de la terapia focal (TF) es simple, su aplicación es dificultosa: criterios de selección de pacientes, localización precisa de la lesión, precisa orientación de la energía ablativa y validación oncológica de los resultados.

Actualmente no existe consenso para la selección de pacientes, por lo que la identificación de candidatos se basa en características clínicas, datos de la biopsia, histología y localización del tumor.

Varias modalidades de energía están disponibles, y sus resultados preliminares siendo publicados; dentro de éstas encontramos el HIFU, crioterapia, terapia fotodinámica, ablación focal laser, terapia termal intersticial por micro-ondas, ablación intersticial por radiofrecuencia, termoterapia por nanopartículas, braquiterapia y otras formas de radioterapia.

Selección de pacientes

Uno de los mayores desafíos para la aplicación de TF es la selección de pacientes.

Paneles de expertos consultados en el tema (International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm 2007; 2nd. International Work shop on Focal Therapy and Imaging in Prosta-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

te and kidney Cáncer 2009) difieren en cuanto a los criterios de selección de pacientes, presentando criterios divergentes entre sí. (240)(241)

En cuanto al PSA se desconoce su valor como herramienta de selección, tal vez el PSAD <0,8ng/ml/cc sea el valor ideal para un tumor unilateral o de bajo volumen. (242)

La edad es un criterio poco preciso, así mismo la mayoría de protocolos recluta a pacientes con más de 10 años de expectativa de vida.(240)

Las biopsias transrectales tradicionales representan un riesgo de subestadificación de hasta un 30%, por lo tanto son empleados otras técnicas.

La biopsia transperineal tridimensional (BTT), con una distancia de 0,5 cm entre cada punción, permite una certeza da hasta el 95% para la detección de tumores mayores a 0,5cc. (243)

Métodos de Imágen

Avances en las técnicas de Resonancia Magnética permiten evidenciar características morfológicas y funcionales de la glándula.

El mejor ejemplo es la resonancia magnética multiparamétrica con sus secuencias de difusión, contraste dinámico y espectroscopía, con ello se eleva la posibilidad de localización de lesiones. (244)

Recientemente un panel de especialistas concluyó que la ultrasonografía transrrectal no es el método ideal para la identificación de lesiones para TF. (245)

La mejor manera de optimizar este método es mediante el aumento en el número de fragmentos obtenidos. (245)

Score de Gleason

Si bien no hay consenso sobre la importancia del mismo en relación a las TF, existen series que contienen pacientes con score de Gleason ≥ 7 (243)(244) ; siendo necesarios más estudios en tal sentido.

Lateralidad de las lesiones

En los especímenes de prostatectomía radical, hasta el 30% de las lesiones son unifocales, sin embargo no hay seguridad absoluta de ello mediante las biopsias de saturación usuales. (246)

Tratamiento

Las TF pueden ser realizadas con el direccionamiento de una fuente de energía directamente a la lesión y algunos milímetros de tejido no neoplásico a su alrededor; o mediante una hemiablación, en la que la mitad ipsilateral a la lesión es tratada, tratando además de esta forma, eventuales microfocos de lesiones clínicamente no identificables.

Las técnicas más empleadas son el HIFU y la crioterapia.

Describiremos a continuación las principales modalidades de uso clínico o experimental en la actualidad.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

HIFU

Permite el tratamiento del CP por medio de una lesión térmica promovida por ondas de ultrasonografía altamente enfocados, que producen una vibración en alta intensidad y llevan a un daño térmico directo (85 a 90°C), seguida por un proceso de cavitación, que luego es sustituido por un tejido de granulación. (247)(248)

Esta forma de TF ha sido empleada ampliamente a nivel internacional, presentando diferentes centros su propia casuística, siendo una terapia atractiva para los CP localizados, por lo que es motivo de investigación y controversia.

El HIFU podría ser utilizado de diversas maneras (249) :

Tratamiento focal de la próstata entera, concepto clásico y ampliamente difundido, técnica aplicada en 30 países y utilizada en más de 10.000 pacientes.

Tratamiento focal de la mitad de la próstata (hemiHIFU) o en L; de ésta manera se trata una mitad entera y la porción posterior del lóbulo contralateral.

Tratamiento focal localizado, en especial a un área de positividad de una biopsia o donde exámenes como la RM multiparamétrica apuntan a una lesión única.

HIFU de rescate

Las indicaciones incluyen fallas luego de la PR (donde se permita visualizar el área de recidiva), fallas luego de RT externa o BT. Para estos dos últimos, la tasa libre de recidiva bioquímica en 5 años (luego del HIFU) fue del 52%. (250)

Crioterapia

El principio de la crioterapia es el empleo de temperaturas extremadamente bajas (-40°C) que llevan a la necrosis por ruptura de las membranas celulares y trombosis venosa, resultando en destrucción tisular.

Los efectos adversos, la potencia sexual y la continencia urinaria parecen aceptables con la moderna crioterapia, así mismo sus resultados oncológicos a corto plazo son animadores.

En el futuro serán necesarios criterios de curación y de recidiva mejor definidos y uniformizados para dilucidar la efectividad de esta TF.

Futuros estudios

El concepto de tratar el foco neoplásico con un mínimo de efectos adversos es atractivo. Sin embargo futuros estudios deberán realizarse, por ejemplo entre TF y VA para pacientes portadores de lesiones de bajo riesgo.

Solamente de ese modo podríamos concluir la superioridad de las TF.

Sin duda las TF se presentan atractivas frente a los tratamientos radicales para lesiones de bajo riesgo, sin embargo también deberán estudiarse lesiones de riesgo intermedio y alto.

Además serán importantes estudios de calidad de vida de los pacientes sometidos a TF en rela-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

ción a técnicas radicales.

Otra aplicación teóricamente atractiva es la posibilidad del uso de las TF como terapias de rescate, luego de las recurrencias focales posteriores a tratamientos no quirúrgicos. (251)

En suma: Las Terapias Focales deben considerarse todavía tratamientos de segunda línea en el CP y estarían indicadas en grupos seleccionados de pacientes de Bajo Riesgo.

Las opciones terapéuticas en los pacientes portadores de un cáncer de próstata localizado se ilustran en la figura 3.

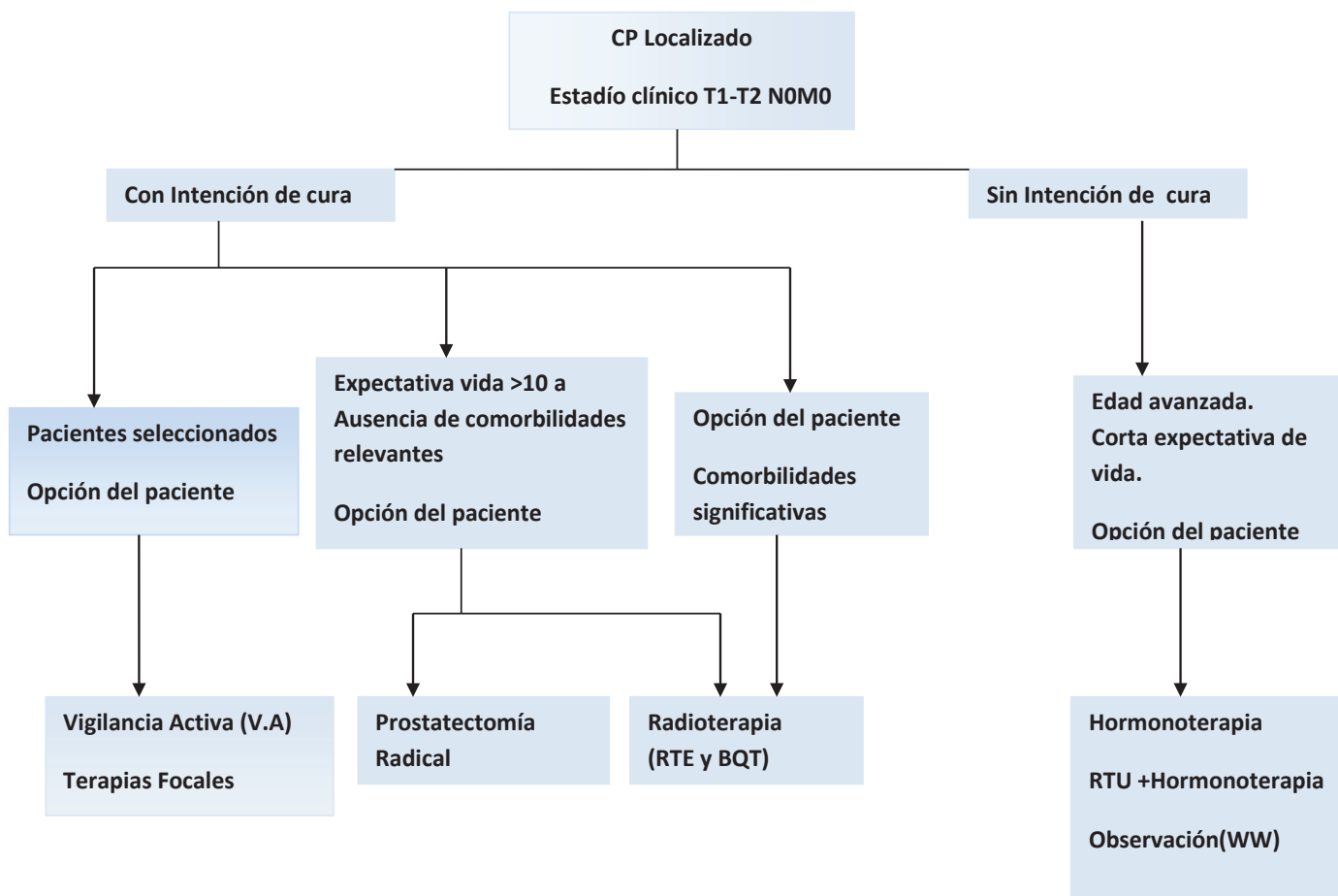


Figura 3- Algoritmo terapéutico en el cáncer de próstata localizado (T1-T2N0M0)

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO (CPLA) (T3-4 NXMO)

El tratamiento de los CPLA sigue siendo controversial pero existe una tendencia en los últimos años y sobre todo en Centros de Referencia a ofrecer la cirugía como el pilar fundamental de tratamiento.

Esto es particularmente válido en pacientes jóvenes, con expectativa de vida mayor a 10 años, sin comorbilidades y con tumores de bajo volumen.

Otro concepto actual es que la monoterapia generalmente no es suficiente en estos pacientes y que los mejores resultados oncológicos se obtienen con tratamientos multimodales (PR + RT±HT). (252)

Debemos consignar que no existen aún estudios prospectivos y randomizados que comparen la PR y la RT como tratamiento único del CPLA, un estudio retrospectivo con más de 2000 pacientes mostró que los pacientes sometidos a PR tienen menor riesgo de desarrollar metástasis y menor mortalidad cáncer específica, cuando se compararon con los pacientes tratados con RT.

Otro beneficio de la PR es el mejor control local de la enfermedad, evitando la progresión local por tumores radorresistentes. (253)

A pesar de que existe cierta evidencia actual de que la PR es una opción válida en el CPLA, datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de Estados Unidos, mostraron que solo 12% de los cT3 fueron sometidos a PR, es más, aún en el grupo de pacientes jóvenes y sin comorbilidades, este porcentaje es solo del 30%.

Según este estudio, la RT Externa fue realizada como opción de tratamiento con una frecuencia casi 7 veces mayor que la PR. (254)

PROSTATECTOMÍA RADICAL

La PR en estos pacientes tiene algunas consideraciones que la hacen atractiva:

- 1) Hasta 40% de los pacientes estadificados como cT3 tienen en la patología un tumor órgano confinado, por lo tanto podríamos estar beneficiando a estos pacientes con un tratamiento mono-modal al ofrecerles la cirugía.
- 2) El control local de la enfermedad ofrecido por la cirugía, es superior al que se obtiene con otros métodos respecto a hematuria, dolor local, uropatía obstructiva, etc.
- 3) La RT de Salvataje luego de la PR es aplicable a la mayoría de los pacientes, no así la PR de Rescate post RT, cuya morbilidad hace que solo sea posible ofrecerla a un número reducido de pacientes y en centros de experiencia en este tipo de cirugía.
- 4) La PR como monoterapia puede obtener sobrevida cáncer específica a 15 años de alrededor del 80%.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

5) La falla bioquímica que se asocia frecuentemente en tumores cT3 sometidos a PR respecto a los cT2 (72% vs 58% a 5 años), no se acompaña de un aumento sustantivo en la mortalidad cáncer específica (sobrevida 95% vs 99% a 5 años). (255)

RADIOTERAPIA ± HORMONOTERAPIA

Varios estudios prospectivos randomizados en fase III demostraron que el escalonamiento de dosis, posible con las técnicas modernas de RT, asegura un mejor control bioquímico de la enfermedad en pacientes de Alto Riesgo.

En 2002 Pollack y cols. publicaron los resultados sobre 305 pacientes T1-T3, randomizados a recibir 70 Gy o 78Gy, demostrando que el grupo tratado con 78Gy en pacientes de alto riesgo presentó mayor control bioquímico y menor riesgo de muerte por cáncer , resultados similares fueron publicados en 2006. (256)(257)

Además, el beneficio de la RT comparada con la HT exclusiva, está también ampliamente demostrado en estudios de Fase III. En 2009 Widmark y cols randomizaron casi 900 pacientes con CPLA para recibir HT o RT asociada a HT, demostrando una disminución en la mortalidad cáncer específica y global a favor del grupo tratado con RT asociada a HT (12% vs 24% y 30% vs 40% respectivamente). (258)

Warde confirma estos resultados en la ASCO 2012, mostrando también mejoría en la sobrevida cáncer específica y global en un grupo de 1200 pacientes T3-T4 randomizados a recibir HT o RT asociada a HT. (259)

El beneficio de asociar HT a la RT en pacientes de alto riesgo está confirmado en Estudios Randomizados Prospectivos en Fase III que randomizaron RT sola vs RT asociada a HT en tiempos variables. El RTOG 85-31 publicado en 2005 sobre 1000 pacientes mostró beneficio del tratamiento combinado en el control local de la enfermedad, desarrollo de metástasis a distancia, sobrevida cáncer específica y global.

No en tanto, el análisis de subgrupos sugiere que este beneficio es realmente significativo en pacientes con Gleason 7 a 10. (260)

El RTOG 86-10 publicado en 2008 y el EORTC 22863 publicado en 2010, con un total de más de 800 pacientes con similar randomización, confirmaron los beneficios del tratamiento bimodal a 10 años de seguimiento. (261)(262)

Un efecto conocido de la HT es el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes cardiopatas (263) en este sentido, un metanálisis del 2011 con 8 estudios randomizados en Fase III, no confirmó un aumento en la incidencia de muerte cardiovascular en la población general de los estudios.

Todo lo analizado, sugiere que el tratamiento bimodal asociando RT y HT debe ser considerado en pacientes de alto riesgo, fundamentalmente en aquellos pacientes sin comorbilidades cardiovasculares.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Otro tema controversial es el tiempo de duración de la HT asociada a la RT. Para el tratamiento neo-adyuvante la mayoría de los estudios muestran que la RT comienza en torno a los 2 meses de la inducción con HT; el tiempo de duración del tratamiento hormonal adyuvante es más discutido.

El RTOG 92-02, con más de 1500 pacientes, demostró beneficio en el control local de la enfermedad, falla bioquímica, y muerte cáncer específica utilizando 24 meses de Goserelina, el impacto en la sobrevida global a 10 años se observó solo en el subgrupo de pacientes con Gleason 8-10. (264) (265)

El EORTC 22961 con 970 pacientes, demostró beneficios en la mortalidad global cuando se compararon 6 meses vs 2,5 años de HT a favor del grupo de tratamiento prolongado. (266)

Cuál es el tiempo ideal entonces de HT? El estudio EORTC comparando 36 vs 18 meses de HT, obtuvo resultados inicialmente similares. (267) Para definir esta cuestión, falta aún seguimiento a largo plazo.

Las desventajas del uso de la HT por tiempo prolongado son los costos, disfunción eréctil, pérdida de la libido, efectos cardiovasculares, osteoporosis y fatiga.

El uso de RT de las cadenas pelvianas en pacientes con sospecha de ganglios comprometidos, es aún controversial.

Posibles beneficios de la RT pelviana fueron reportados por estudios retrospectivos de las Universidades de Yale y Michigan con un total de más de 2000 pacientes; estos autores encontraron un menor riesgo de falla bioquímica en los pacientes con RT extendida a la pelvis cuando se compararon con los pacientes irradiados solo en la próstata. (268)(269)

El estudio RTOG 8531, incluyó 173 pacientes con ganglios positivos en su total de casi 1000 pacientes, los enfermos presentaron mejores índices de sobrevida global (60% vs 40%) cuando recibieron RT pelviana. (270)

También el estudio de Fase III RTOG 94-13 encontró en su reporte inicial en 2003, una mejoría en la sobrevida libre de progresión en el grupo tratado con RT extendida cuando se comparó con el grupo de RT prostática solamente(271) , sin embargo, una actualización del 2007, con 7 años de seguimiento, no encontró diferencias en la sobrevida libre de progresión o global entre ambos grupos .(272)

También en 2007, Pommier y cols, sobre 400 pacientes randomizados a recibir o no RT pelviana, publican cifras similares de sobrevida libre de progresión a 5 años entre ambos grupos de pacientes. (273)

Como vemos no existe evidencia clara del beneficio de la RT pelviana asociada a la irradiación de la próstata, la mayoría de los estudios incluyen grupos heterogéneos de pacientes y muchos de ellos retrospectivos. Aún así, la RT pelviana es una herramienta más a considerar en el abordaje de los pacientes con ganglios comprometidos.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

PROSTATECTOMÍA RADICAL Y RADIOTERAPIA ADYUVANTE

La RT adyuvante a la cirugía en un Meta Análisis recientemente publicado con 3 estudios clínicos randomizados, mostró un beneficio en la reducción de progresión de metástasis y mortalidad cáncer específica a 10 años.

Si bien estos resultados estimulan a ofrecer el tratamiento multimodal a estos pacientes, la RT adyuvante no está exenta de complicaciones (DE, IO, Estenosis Uretra) y presenta una mayor toxicidad aguda y tardía respecto a la RT de rescate. (274)

Bolla, quien en 2005 publicara beneficios en la sobrevida con la RT adyuvante, actualiza los datos en 2012, encontrando actualmente menos FB pero no mejor sobrevida. (275)

Un sub grupo del estudio SWOG 8794, mostró un aumento en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo que asoció RT, con un número de pacientes a tratar para lograr una mejoría en la mortalidad por cáncer de 12 pacientes, por lo tanto, debemos balancear muy bien riesgos-beneficios al indicar la RT adyuvante a la PR en los pacientes de alto riesgo. (276)

PROSTATECTOMÍA RADICALY HORMONOTERAPIA ASOCIADA

Un Meta-análisis publicado en 2008, evidenció que la HT asociada a la cirugía, si bien mejora los índices de resección completa y disminuye el número de márgenes positivos, esto no se acompaña de una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad ni global. (277)

LINFADENECTOMÍA

Un tumor localmente avanzado requiere una Linfadenectomía Extendida, que comprende las cadenas obturatriz, ílica interna y externa y ganglios pre-sacros, esta Linfadenectomía debe tener promedialmente, 20 ganglios para ser representativa y puede ser curativa en aquellos pacientes con enfermedad microscópica y de bajo volumen. (134) (255)

Un estudio Alemán publicado por Engel, sobre más de 900 pacientes con ganglios positivos al momento de la cirugía, mostró mejor sobrevida global y cáncer específica en aquellos pacientes en quienes se realizó igualmente la PR. (133)

Aunque, en general, se admite que la Linfadenectomía (LD) aporta información importante para el pronóstico (número de ganglios afectados, volumen del tumor en el seno del ganglio, perforación de la cápsula del ganglio) que no se puede conseguir con ningún otro procedimiento actual, no se ha llegado a un acuerdo unánime sobre la indicación de la LD y su extensión.

Al tomar estas decisiones, muchos médicos se basan en nomogramas fundamentados en biopsias y marcadores bioquímicos preoperatorios. (278)

Según estos nomogramas, los pacientes con un valor de PSA < 10 ng/ml y una puntuación de Gleason en la biopsia < 7 tienen un riesgo bajo de metástasis ganglionares, por lo que la LD podría no ser beneficiosa.

Sin embargo, es probable que el hecho de que la mayoría de los nomogramas estén basados en

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

una LD limitada (fosa obturatriz y vena iliaca externa) se traduzca en una infravaloración de la incidencia de pacientes con ganglios afectados. (279)

Estudios de linfografía han demostrado que el drenaje de la próstata se realiza no solo a los ganglios linfáticos obturadores e iliacos externos, sino también a los iliacos internos y presaros.

La práctica de una LD consigue la extirpación de todos los ganglios presentes en estas regiones anatómicas concretas, lo que da lugar a un mayor número de ganglios extirpados (media de 20) que con la LD limitada (media de 8-10).

En los pacientes con un valor de PSA < 10 y una puntuación de Gleason ≥ 7 se ha registrado una incidencia de afectación ganglionar del 25 %. (280)

Diversos trabajos han indicado que se detecta un 19 %-35 % de ganglios afectados exclusivamente fuera del área de la LD tradicionalmente limitada. (281) (282)

Evidentemente, la extirpación de un mayor número de ganglios depara una mejor estadificación.

En el mayor estudio de este tipo, un umbral de ≤ 2 frente a > 2 ganglios afectados demostró ser un factor predictivo independiente de sobrevida cáncer específica. (283)

No se precisa una LD en el CP localizado de bajo riesgo, dado que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 7 %. (279)

En el CP localizado de riesgo intermedio ha de realizarse una LD cuando el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 7 %, así como en los casos de alto riesgo.

En estas circunstancias, el riesgo calculado de ganglios linfáticos positivos se sitúa en el intervalo del 15 %-40 %. (279)

Ya no debe practicarse una Linfadenectomía limitada, dado que pasa por alto al menos la mitad de los ganglios afectados.

La LDa supone la extirpación de los ganglios situados por encima de la arteria y la vena iliacas externas, los ubicados en el interior de la fosa obturatriz craneal y caudalmente al nervio obturador y los situados medial y lateralmente a la arteria iliaca interna.

Con arreglo a estudios de cartografía ganglionar, algunos autores recomiendan ampliar la plantilla para incluir los ganglios linfáticos iliacos comunes hasta el cruce ureteral.

Con esta plantilla se elimina el 75 % de todos los lugares de solapamiento anatómico. (284) Para que una LD sea representativa, hay que extirpar una media de 20 ganglios. (285)

Se recomienda enviar los ganglios en recipientes distintos por región para el examen histopatológico dado que esto suele asociarse a un mayor rendimiento diagnóstico por parte del uropatólogo.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Además de ser un procedimiento de estadificación, la LD pélvica (ampliada) resulta curativa, o al menos beneficiosa, en un subgrupo de pacientes con metástasis ganglionares limitadas. (286)(287)

En algunas series, el número de ganglios extirpados durante la Linfadenectomía se correlaciono significativamente con el tiempo transcurrido hasta la progresión. (288)

En un estudio poblacional con un seguimiento de 10 años, los pacientes que se sometieron a la extirpación de al menos cuatro ganglios linfáticos (pacientes con ganglios positivos y negativos) o más de 10 ganglios (solo pacientes con ganglios negativos) presentaron un menor riesgo de muerte especifica del CP a los 10 años que los que no se sometieron a la Linfadenectomía. (289)

En estudios futuros deberían confirmarse estos resultados.

La LD pélvica ampliada sigue siendo un procedimiento quirúrgico, lo que aumenta la morbilidad del tratamiento del CP.

Al comparar la LD ampliada con la limitada, algunos autores han observado tasas de complicaciones tres veces mayores. (290)

Dichas complicaciones consisten en linfocelos, linfedema, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Sin embargo, otros autores han comunicado tasas de complicaciones más aceptables. (291)(292)

La LD podría ser útil en el tratamiento de un subgrupo de casos de riesgo intermedio con predicción de un riesgo de ganglios linfáticos afectados según un nomograma $> 7\%$ y en todos los casos de alto riesgo.

La LD puede aumentar la exactitud de la estadificación e influir en la toma de decisiones con respecto al tratamiento adyuvante.

El número de ganglios linfáticos extirpados se correlaciona con el tiempo transcurrido hasta la progresión.

Hay que sopesar la morbilidad relacionada con la cirugía frente a los efectos terapéuticos y las decisiones se deben tomar de forma individualizada.

En suma: La RT continúa siendo la modalidad terapéutica más indicada en CPLA, a pesar de ello, la PR asociada a Linfadenectomía Extendida tiene un rol fundamental en pacientes jóvenes, con expectativa de vida mayor a 10 años, sin comorbilidades y con baja carga tumoral. Los mejores resultados oncológicos se obtienen con tratamientos multimodales.

Una tendencia actual para CPLA(T3-4) en pacientes jóvenes y/o sin comorbilidades cardiovasculares sería aconsejar Prostatectomía Radical y RT Adyuvante, probablemente con 18 meses de HT.

Otra opción en estos pacientes es la RT con HT adyuvante y considerar la PR de rescate según la evolución.

MARGENES POSITIVOS Y/O RECIDIVA LOCAL LUEGO DE TRATAMIENTO RADICAL

MARGENES POSITIVOS

La definición de Márgenes Positivos (MP), puede ser variable y es un hecho a tener en cuenta a la hora de analizar los resultados. La más aceptada es la presencia de tumor que contacta con la tinta china de la superficie de la pieza.

Los MP pueden informarse cuando hay invasión inadvertida de la próstata durante la cirugía, cuando hay resección incompleta del tumor en los tumores con extensión extra capsular, cuando en el procesamiento de la pieza se realiza por ejemplo una disminución del número de cortes o cuando en la evaluación subjetiva del patólogo, una rotura de la capsula por maniobras quirúrgicas es interpretada como un MP.

Todo esto hace que sea muy difícil cuantificar el porcentaje real y el impacto verdadero de los MP en la evolución de los pacientes.

La topografía más frecuente de encontrar MP es en la región apical, pero estos MP no se correlacionan fuertemente con una falla bioquímica, por el contrario, los MP posterolaterales o en el cuello vesical, si se asocian a un incremento de la FB. (293)

Otra característica de los MP es que su incidencia viene disminuyendo en las últimas series (probablemente por un mayor refinamiento en la técnica de la PR) y que se correlacionan directamente con la experiencia del cirujano.

Una serie de más de 4600 pacientes mostró que existen diferencias en los MP cuando se comparan cirujanos según su experiencia e incluso existen diferencias entre cirujanos expertos, lo que confirma la idea que el cirujano en forma aislada tiene un papel fundamental en la existencia o no de MP en las piezas de PR. (294)

Existen factores de riesgo clásicos asociados a los MP y que incrementan en hasta 5 veces el riesgo de encontrarlos en la pieza quirúrgica (Score Gleason, PSA, Estadío Clínico), en los últimos años, el advenimiento de la RM que combina las fases morfológicas con fases funcionales, ha permitido identificar mejor los pacientes con riesgo de EEP y por lo tanto planificar una cirugía donde la técnica contemple una disminución del riesgo de MP. (130)

El abordaje utilizado para la PR, ya sea abierto, Laparoscópico o Robótico, no parece condicionar la incidencia de MP, como si lo hace la experiencia del cirujano, el gleason o el estadío, sin embargo las publicaciones al respecto son algo contradictorias.

Un reciente Meta-análisis comparando las 3 técnicas, encontró una menor incidencia de MP en las PR Robóticas.(295)(296) Es importante recordar que de todos estos factores de riesgo para MP, que la técnica quirúrgica es el único factor que puede ser modificado por nosotros.

Es sabido que la presencia de MP se asocia a un incremento del riesgo de falla bioquímica (FB) en los pacientes sometidos a una PR, este riesgo es 3 veces mayor respecto a los pacientes sin MP. (297)(298)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Aún así, 60% de los pacientes con MP no desarrollarán falla bioquímica a largo plazo y el hecho de presentar una FB no implica necesariamente que el paciente desarrolle una enfermedad clínica vinculada a su CP que sea su causa de muerte.(299)

Series actuales confirman una relación estadísticamente significativa entre la extensión del MP y el riesgo de falla bioquímica, márgenes inferiores a 1mm no presentan mayores chances de FB, mientras que márgenes entre 1 y 3mm o mayores de 3 mm si la presentan (HR 9,6 y HR 14,8 respectivamente). (300)

También la localización del MP como ya comentamos, tiene relación con el riesgo de FB. (293)

Tratamiento de los MP:

Existen 2 conductas a considerar frente a un MP, la vigilancia y eventual rescate con RT o la implementación de RT Adyuvante post PR.

Para la decisión entre estas 2 opciones terapéuticas debemos considerar: el estadio, el PSA , el Gleason, la extensión y topografía del MP y la preferencia del paciente.

Quienes adhieren a la RT Adyuvante argumentan que la misma tiene beneficios sobre posibles recidivas locales en el lecho prostático o en ganglios regionales, ya que la evidencia sugiere que la recurrencia tumoral luego de la PR es fundamentalmente local. (301)

Existen 3 estudios prospectivos y randomizados que apoyan el uso de RT Adyuvante: SWOG 8794, EORTC 22911 y ARO 9602. (302) (303)(304)

Estos 3 ensayos randomizaron pacientes T3 o con MP a recibir vigilancia o RT adyuvante a dosis de 60Gy, encontraron menor incidencia de recidiva bioquímica en el grupo tratado con RT pero los resultados respecto a la sobrevida no son concluyentes.

Una actualización publicada en 2011 del EORTC 22911, con seguimiento medio de 10 años, no encontró beneficio en la sobrevida global entre ambos grupos.

Estos ensayos no fueron diseñados para comparar la sobrevida de pacientes sometidos a RT adyuvante vs RT de rescate en la evolución.

En contrapartida, los que adhieren a la RT de Rescate argumentan que, dado que más de la mitad de los pacientes con MP no presentarán FB en la evolución, el tratamiento radiante queda reservado exclusivamente para aquellos pacientes que eventualmente podrían beneficiarse de ello y que cuando se realiza precozmente, con nadir de PSA de 0,5ng/ml, sus resultados pueden ser comparables con la RT Adyuvante.

A diferencia de la evidencia argumentada en la RT Adyuvante (estudios prospectivos), los estudios que apoyan la RT de Rescate, se basan en estudios retrospectivos.

En 2004 Stephenson y cols publican los resultados de un estudio multicéntrico de 5 centros de

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

EEUU que muestra que los pacientes sin elementos de mal pronóstico (Gleason 8-10, PSA mayor a 2 previo a la RT, compromiso de VVSS y DTPSA menor de 10 meses), tenían casi 80% de probabilidades de no desarrollar progresión a 4 años, como resulta evidente, este grupo de pacientes no se beneficia de RT Adyuvante. (305)

Otro análisis multicéntrico publicado en 2007, sobre 1500 pacientes, encuentra que cuando la RT de Rescate es aplicada con PSA menor o igual a 0,5ng/ml, son comparables a la RT Adyuvante. (306)

Recientemente Briganti y cols publican los resultados comparativos de 500 pacientes en quienes se realizó vigilancia y RT de Rescate con PSA inferior a 0,5ng/ml contra 400 pacientes que recibieron RT Adyuvante. No encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de FB a 5 años, evitando así el tratamiento radiante en casi la mitad de los pacientes del grupo inicialmente vigilados. (307)

El uso de HT en la RT de Rescate es motivo de controversia y su uso en la práctica clínica no es generalizado. Ante la evidencia actual de los efectos secundarios de la HT y la falta de evidencia de su beneficio en esta modalidad terapéutica, debemos ser cautelosos a la hora de su uso. (308)

En suma: los factores de riesgo de MP son el Gleason, PSA, Estadío Clínico y experiencia del cirujano, sólo este último factor de riesgo puede ser modificado por nosotros.

Los MP póstero-laterales o de cuello se asocian con mayor riesgo de FB, pero el 60% de los pacientes con MP no desarrollarán FB. Además FB no es sinónimo de muerte por cáncer.

Los MP menores de 1mm no tienen riesgo aumentado de FB.

La conducta frente a un MP puede ser la RT Adyuvante inmediata o la vigilancia y RT de Rescate con valores de PSA de 0,4 ng/ml. Esta última parece ser la opción recomendada actualmente por la mayoría de los autores.

RECIDIVA LOCAL

Las definiciones más aceptadas para la recidiva local post PR y post RT, son las publicadas por Stephenson y Roach en el 2006. (309) (310)

La recidiva post PR más aceptada es aquella que se define por el registro de 2 medidas de PSA superiores a 0,2ng/ml y la recidiva post RT según el Consenso de la ASTRO, es el ascenso reiterado de PSA en un valor superior a los 2ng/ml por encima del nadir logrado luego del tratamiento radioterápico.

Los conceptos clásicos para plantear una recidiva local post cirugía (elevación del PSA luego de 3 años, tiempo de duplicación del PSA mayor al año, Score Gleason menor a 8, estadio patológico menor o igual a pT3a, márgenes positivos) mantienen total vigencia. (311)

A esto se ha sumado en los últimos tiempos la RM Multiparamétrica y el PET/TC, lamentablemente los mejores resultados diagnósticos de estos métodos imagenológicos se logran con valores de PSA superiores a 2-3ng/ml, valor de antígeno en el cual se sabe, la RT de Rescate no es tan efectiva. (312)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Aún así, es en la recaída bioquímica donde el PET/TC tiene su mayor aplicación en el cáncer de la próstata.

El PET/TC detecta correctamente la localización del sitio de recaída bioquímica en el 47 al 54% de los pacientes, llegando en algunos estudios a informarse como del 80%. (313)

Un resultado negativo para la detección del sitio de recaída con 11C-colina es un indicador de buen pronóstico ya que se asoció a valores estables del PSA durante más de un año de seguimiento. (314)

Un punto de discusión es cuando solicitar el estudio. La mayor sensibilidad se ha observado con una recaída del PSA por encima de 3ng/dL, pero en otros estudios no se ha observado esta asociación y la sensibilidad y especificidad es la misma independientemente del valor de la recaída. La velocidad del PSA y el PSA DT son valores que se están tomando en cuenta en los últimos estudios para mejorar la sensibilidad del PET/TC. (315)(316)(317)

La biopsia de próstata en pacientes irradiados o del lecho quirúrgico en pacientes operados es controversial, hoy se acepta que la biopsia diagnóstica solo tiene lugar en los pacientes tratados con RT en quienes se plantea un tratamiento de rescate. (311)

En suma: los conceptos clásicos para plantear una recidiva local post cirugía (elevación del PSA luego de 3 años, tiempo de duplicación del PSA mayor al año, Score Gleason menor a 8, estadio patológico menor o igual a pT3a, márgenes positivos) mantienen total vigencia. A esto se puede sumar el uso de PET-Colina.

El tratamiento de primera línea frente a una recidiva local post PR es la RT de Rescate y esta modalidad terapéutica es ampliamente aceptada en la comunidad urológica, sin embargo, la Cirugía de Rescate post Radioterapia es un procedimiento reservado para centros de referencia y cirujanos entrenados, en estas condiciones, se han reportado cifras de sobrevida cáncer específica, sobrevida libre de metástasis y sobrevida global a 10 años, realmente alentadoras (83%, 77% y 37%). (318)

Debemos recordar que en la PR de Rescate, las cifras de complicaciones y secuelas son superiores a la PR como tratamiento inicial, con tasas de disfunción eréctil entre 80 y 100% e incontinencia urinaria entre 20 y 100%. (319)

El rescate de pacientes irradiados con Crioterapia, HIFU o Braquiterapia, logra control bioquímico de la enfermedad entre 20 y 75% para enfermos de bajo riesgo pero de solo 10% en pacientes de alto riesgo, también aquí el índice de complicaciones es superior al reportado para la RT como tratamiento inicial. (320)

Radioterapia de rescate

Cuando los pacientes operados presentan una recidiva local y no hay señales de diseminación a distancia, la radioterapia puede ser usada con la intención de eliminar por completo el tumor (tratamiento de rescate).

El uso de la radioterapia de rescate es bien conocido en diversos estudios. (321)(322)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

El mejor predictor de respuesta a la radioterapia de rescate es el valor del PSA al momento del tratamiento secundario.

La sobrevida libre de recurrencia llega al 50% en 6 años en pacientes con PSA <0,5 ng/ml, con una sobrevida del 40%, 28% y 18% para pacientes con PSA de 0,5-1,0 ng/ml, 1,01-1,5 ng/ml y > 1,5 ng/ml respectivamente. (323)

El empleo de la radioterapia de rescate, por lo tanto, debe de ser empleada en pacientes con PSA menores a 0,5 ng/ml, y la técnica debe incluir el lecho prostático, las cadenas ganglionares pélvicas, con dosis de entre 64 y 66 Gy. (323)

Prostatectomía de rescate

La pesquisa de la mayor casuística en prostatectomía radical de rescate publicada en European Urology, está liderada por el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center de Nueva York, junto a otras 3 instituciones norteamericanas, 3 europeas y 1 brasileña. (324)

Fueron enlistados 404 pacientes en el período entre 1985 a 2009, operados en esas instituciones luego de que presentaran recidivas del cáncer de próstata y fuera descartada la diseminación a distancia mediante estudios de imagen.

El estudio mostró que existía la posibilidad del control local sin tratamiento adyuvante en una porción importante de pacientes, y representó un cambio en el paradigma del tratamiento de la recidiva local.

El estudio también tuvo como objetivo identificar los factores que determinan la recurrencia bioquímica, las metástasis y las muertes luego de la prostatectomía radical de rescate; para de esta manera poder realizar una mejor selección de pacientes para tal procedimiento, con mayor seguridad y mayor beneficio.

La edad media de los pacientes fue de 65 años, PSA medio de 4,5ng/ml, el tiempo entre radioterapia y cirugía tuvo una media de 41 meses. Más de la mitad de los pacientes presentaba un cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto. El examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica mostró que el 25% de los casos presentaban un tumor de alto grado (Gleason 8 o mayor). El 16% presentaba linfonodos positivos, y otro 25% márgenes quirúrgicos positivos.

Las estadísticas estimativas de sobrevida a los 10 años de la cirugía fueron de 37% sin recaída bioquímica, 77% sin metástasis y 83% no presentaron muerte por el cáncer.

A pesar de la eficacia oncológica, las potenciales complicaciones quirúrgicas en comparación con otras técnicas disponibles, como HIFU y crioterapia, deben ser incluidas en la decisión individual.

Un artículo de revisión reciente demuestra que la resonancia magnética multiparamétrica es una herramienta fundamental en estos pacientes, así como la biopsia prostática para comprobar la recidiva local.

Confirmada la recidiva local, la orientación actual de la mayoría de los autores es a indicar la cirugía de rescate en casos con una expectativa de vida de más de 10 años. (324) Los resultados oncológicos del estudio de revisión evidenciaban sobrevida globales del 54% a 89% a los 10 años posterior a la cirugía de rescate.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Uno de estos estudios demostró además que no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia en aquellos pacientes que recibieron tratamiento hormonal con la cirugía.

Dentro de las principales complicaciones la incontinencia ocurre en hasta un 20%, la disfunción eréctil en el 50%, estrechez de uretra en el 10 al 30%. (325)

Por lo tanto podemos concluir que la cirugía es considerada actualmente una terapéutica válida y segura para el tratamiento de las recidivas locales post radioterapia, con resultados superiores a cualquier otra opción, con un alto control oncológico y baja tasa de complicaciones, sin necesidad de tratamiento adyuvante en muchos casos.

Por medio de los datos disponibles podemos inferir que la eficacia de la cirugía sería semejante entre las diferentes técnicas quirúrgicas: abierta, laparoscópica o robótica.

Los resultados demuestran que las nuevas tecnologías como el HIFU, son inferiores a la cirugía o no poseen evidencia suficiente que promueva el cambio de conducta.

En suma: El tratamiento de primera línea frente a una recidiva local post PR es la RT de Rescate y esta modalidad terapéutica es ampliamente aceptada en la comunidad urológica, sin embargo, la Cirugía de Rescate post Radioterapia es un procedimiento reservado para centros de referencia y cirujanos entrenados

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

La dependencia hormonal del cáncer de próstata fue establecida por Huggins, Steevens y Hodges y le valió a Huggins el premio nobel de fisiología.

Esta dependencia representa hasta hoy la base sobre la que se fundamenta el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

Por acción de la 5 alfa reductasa la testosterona es transformada en dehidrotestosterona (DHT) en el interior de las células prostáticas. Esta DHT es transportada al núcleo celular donde favorece la síntesis de RNA y DNA.

Esto estimula la función y proliferación de células prostáticas de la misma manera que la reducción de los niveles de testosterona inhibe el metabolismo y la multiplicación de las células prostáticas. (29)

En el cáncer de próstata existen dos poblaciones diferentes de células: una andrógeno dependiente y otra andrógeno independiente.

La proporción de estas dos poblaciones celulares varía con cada tumor, lo que torna imprevisible la respuesta de esta neoplasia al tratamiento hormonal instituido.

La supresión de testosterona puede ser realizada de diferentes formas:

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- 1) Orquiectomía bilateral.
- 2) Supresión de la liberación hipofisaria de LH y FSH.
- 3) Bloqueo de la acción periférica de la testosterona.
- 4) Bloqueo de la síntesis de testosterona.
- 5) Bloqueo androgénico completo (BAC).
- 6) Tratamiento hormonal intermitente.

Los diferentes niveles de acción se representan en la figura 4. (29)

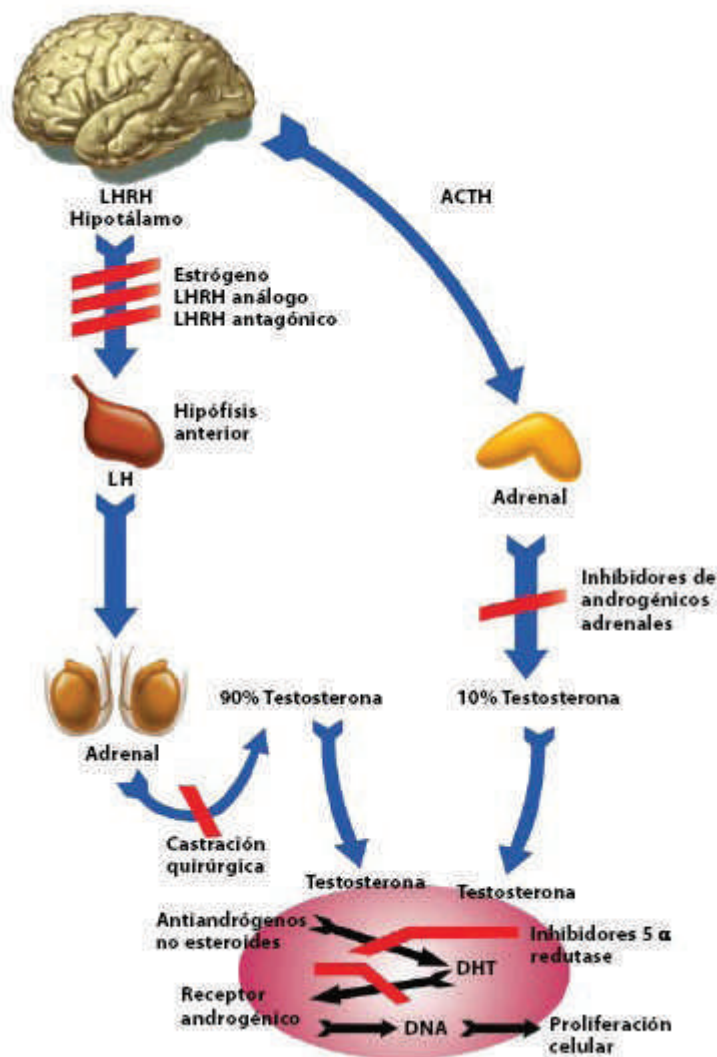


Figura 4. Interrelaciones hormonales de la próstata y mecanismo de acción del tratamiento hormonal en el cáncer de próstata. (Extraído de Algoritmos en Uro-oncología. Pompeo, Antonio Carlos Lima; Wroclawski, Eric Roger; Sadi, Marcus Vinicius. Elsevier Editora, Rio De Janeiro, Brasil, 2007)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

ORQUIECTOMÍA BILATERAL QUIRÚRGICA

Dado que más del 90% de la testosterona circulante proviene de los testículos, la orquiectomía disminuye en forma significativa los niveles séricos de la misma.

Es un excelente método de control para el cáncer de próstata metastásico, no superado por ninguno de los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente. (326)

Es el que representa la mejor relación costo-beneficio y los pacientes se benefician del no uso de medicación en forma crónica.

El mayor inconveniente es la afectación psicológica, sobre todo en pacientes jóvenes o sexualmente activos.

Desde el punto de vista técnico puede realizarse la orquiectomía total con ligadura y sección a nivel del cordón o la orquiectomía a nivel subcapsular, con la eliminación de la pulpa testicular lo que preserva un remanente de tejido escrotal que del punto de vista estético y psicológico puede ser mejor aceptado por el paciente.

SUPRESIÓN DE LA LIBERACIÓN HIPOFISARIA DE LH Y FSH

La misma puede ser hecha a través de estrógenos, análogos LHRH o antagonistas LHRH

El uso de estrógenos inhibe a nivel hipotálamo- hipofisario la liberación de LH y consecuentemente reduce los valores séricos de testosterona a niveles de castración, además tiene un efecto citotóxico y anabólico.

La dosis necesaria para lograr el efecto terapéutico varía entre 1 y 3 mg vía oral inicialmente, pudiendo mantenerse luego tratamientos crónicos con 1 mg asociado a 100mg de ácido acetilsalicílico para disminuir el riesgo de trombosis.

Los efectos secundarios más referidos son los cardiovasculares (infartos, trombosis venosa, trombosis pulmonar), sobre todo con dosis elevadas (3 mg/día). (327)

Otros efectos son disfunción eréctil, pérdida de la libido y ginecomastia.

Los análogos LHRH promueven la depleción pituitaria de LH, de modo que su administración crónica se acompaña de una reducción de los valores séricos de testosterona similar a la observada con el uso de estrógenos.

Dos consideraciones con respecto al uso de análogos LHRH:

1) Durante las primeras dos semanas de tratamiento existe una elevación de los niveles plasmáticos de testosterona que puede producir un aumento de la sintomatología preexistente (retención urinaria, aumento de los dolores óseos, etc). Para evitar estas posibles complicaciones se realizan tratamientos con antiandrógenos o estrógenos durante 15 días previo previos al uso de análogos de LHRH.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

2) El efecto deseado respecto a la disminución de la testosterona sérica se logra luego de 3 a 12 semanas (media 8 semanas) a diferencia de la orquiectomía o el uso de estrógenos, donde los efectos pueden ser evidentes ya a las 24-48 hs. (328)

Los efectos adversos más significativos son reacciones vasomotoras y disfunción eréctil.

Los Antagonistas de la LHRH se unen rápidamente y de forma competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis. Inducen rápido descenso de LH, FSH y testosterona y no hay necesidad de asociar un antiandrógeno.

BLOQUEO DE LA ACCIÓN PERIFÉRICA DE LA TESTOSTERONA

Este grupo de drogas conocidas como antiandrógenos incluyen fármacos como la Flutamida , Nilutamida, Bicalutamida y el Acetato de Ciproterona.

Inhiben la formación del complejo DHT – receptor, impidiendo la penetración de este complejo al núcleo celular.

Con el uso de Flutamida, a diferencia de las demás drogas de este grupo, los niveles de testosterona plasmática suelen estar normales o elevados ya que existe liberación de LH en el eje hipotálamo hipofisario.

En este sentido, el empleo de Flutamida presenta algunas ventajas ya que no aumenta el riesgo de accidentes cardiovasculares y un 50 a 70% de los pacientes mantienen la libido y la actividad sexual. (329)

Su uso como mono droga no es aconsejable salvo en aquellos pacientes que deseen mantener su actividad sexual, ya que el uso de Flutamida exclusivamente puede generar una hormono resistencia selectiva ("Síndrome solo Flutamida"). (326)

Como efecto secundario al uso de estas drogas es manifiesta la ginecomastia, los trastornos gastrointestinales y existe la posibilidad de disfunción hepática secundaria.

La Bicalutamida es el antiandrógeno preferido no solo por su mayor vida media sino que presenta una afinidad por el receptor de andrógenos del doble que la Flutamida, aunque la afinidad de bicalutamida por el receptor es 30 veces inferior que la afinidad de la DHT por su receptor.

En Estados Unidos, la FDA no ha autorizado Bicalutamida como monoterapia (150mg), ya que es menos efectiva que el bloqueo androgénico completo. En Europa esta indicación está autorizada.

BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE TESTOSTERONA

Esta acción ejercida sobre el testículo o la glándula suprarrenal se observa con el uso de Ketoconazol, Aminoglutemide, Espironolactona y Acetato de Ciproterona.

El Ketoconazol al inhibir la producción de testosterona tanto a nivel testicular como adrenal, es

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

utilizado en cáncer de próstata hormonorefractario, aunque con respuestas clínicas parciales y transitorias. (330)

BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO (BAC)

El uso asociado de drogas de acción central y periférica, por ejemplo orquiectomía o análogos LHRH más un bloqueador de la acción periférica de la testosterona, dio origen al concepto de bloqueo androgénico completo.

No existen evidencias científicas que demuestren clara ventaja del BAC frente a la orquiectomía sola o al uso de análogos exclusivamente, en la supervivencia de estos pacientes. (331)

TRATAMIENTO HORMONAL INTERMITENTE

En los últimos años ha existido un interés creciente en esta modalidad terapéutica, desarrollada a partir de la hipótesis que la interrupción del tratamiento hormonal en ciertas situaciones, podría retrasar la aparición de la hormono resistencia, hecho que se observa en forma casi inevitable en la evolución de los pacientes con cáncer de próstata metastásico. (332)

Los beneficios del tratamiento hormonal intermitente son la desaparición de los efectos secundarios generados por el uso continuo de las drogas, recuperación de la libido y actividad sexual 2 a 9 meses después de suspendida la medicación y una franca disminución de los costos.

Esta modalidad terapéutica podría considerarse en pacientes que luego de 6 a 9 meses de hormonoterapia presentan niveles de antígeno inferiores a 4ng/ml, sobre todo si sufren efectos secundarios adversos, desean recuperar su actividad sexual previa al inicio del tratamiento o existen problemas de costos para mantener un tratamiento hormonal continuo.

En estos casos los pacientes son controlados con antígeno prostático específico seriado cada 3 - 6 meses, reiniciando el tratamiento hormonal cuando las cifras del mismo ascienden a niveles de 15 – 20 ng/ml, o aparezcan síntomas clínicos vinculados a su patología neoplásica. (333) (334)

Un Estudio Randomizado sobre HT vs HTI ,terminó sin poder llegar a una conclusión final al respecto. (335).

HT INMEDIATA O DIFERIDA

Respecto al inicio precoz o tardío del tratamiento hormonal en el cáncer de próstata metastásico existe controversia y hay elementos a favor y en contra de ambas modalidades. (336) (337)

En general se acepta que aquellos pacientes sintomáticos o con factores de mal pronóstico (tumores indiferenciados o valores de antígeno francamente elevados) reciban un tratamiento hormonal precoz y mantenido.

En pacientes asintomáticos o con tumores de bajo grado podría considerarse el inicio tardío del tratamiento hormonal. (338)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Quienes abogan a favor del tratamiento precoz argumentan que:

Tanto experimental como clínicamente las neoplasias responden mejor al tratamiento instituido cuanto menor sea la masa tumoral.

Muchos pacientes viven con gran ansiedad la incertidumbre de ser portadores de un tumor maligno que no está recibiendo ningún tratamiento.

El inicio precoz podría demostrar rápidamente los tumores hormono resistentes, posibilitando así el inicio más temprano de otras modalidades terapéuticas como por ejemplo la quimioterapia citotóxica. (339)

Por el otro lado, quienes prefieren retardar el inicio de la hormonoterapia argumentan que: Esta orientación permite que en el momento de progresión de la enfermedad se disponga de un tratamiento efectivo.

Evita los efectos secundarios del tratamiento, preserva la vida sexual de los pacientes y disminuye los costos, sin afectar significativamente la sobrevida. (340)

El EORTC 30891(Inmediata vs Diferida), demostró un pequeño beneficio a favor del inicio inmediato de la hormonoterapia en la Sobrevida Global pero no en la Sobrevida Cáncer Específica.

Este beneficio se observa sobre todo en pacientes jóvenes con PSA muy elevado. (341)

TRATAMIENTO FRENTE A LA PROGRESIÓN TUMORAL

¿Cómo puede evaluarse la progresión del tumor?

Algunos criterios para ello son:

- 1) Aumento o aparición de lesiones a nivel del tumor prostático o tejidos adyacentes.
- 2) Aparición de nuevas áreas patológicas en el centellograma óseo o aumento de las ya existentes.
- 3) Incremento del antígeno prostático en más del 50% sobre el nivel sérico pre tratamiento.
- 4) Aparición de signos o síntomas con deterioro de los parámetros de calidad de vida. (342)

Respecto al tratamiento a instituir, pueden considerarse las siguientes opciones:

- En pacientes tratados exclusivamente con estrógenos o antiandrógenos, cambiar el antiandrógeno y/o asociar análogos LHRH u orquiectomía.
- En pacientes con bloqueo androgénico completo (BAC), retirar los antiandrógenos.
- En pacientes orquiectomizados considerar el uso de estrógenos intravenosos que presentan acción citotóxica directa sobre las células prostáticas con adición o no de antiandrógenos periféricos o ketoconazol.
- Pacientes tratados con Flutamida e inhibidores de la 5 alfa reductasa pueden beneficiarse de una castración quirúrgica o agregado de análogos LHRH.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Una vez instituida una segunda línea de tratamiento hormonal clásico, las respuestas serán transitorias y responderán aproximadamente 15 a 20% de los pacientes.

En aquellos pacientes en quienes existe progresión de la enfermedad a pesar de una segunda línea de tratamiento hormonal clásico debe dosificarse la testosteronemia y si la misma se encuentra en rango de castración, debe plantearse un Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) y actuar en consecuencia.

CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

Los términos Cáncer de Próstata Hormono-Refractario y Andrógeno Independiente fueron sustituidos recientemente por el de CPRC, esto se debe a la observación que a pesar de la progresión de la enfermedad con niveles de testosterona bajos, los pacientes podían responder a segundas manipulaciones hormonales y no eran totalmente independientes de la estimulación androgénica.

A esto se suma el conocimiento de que la propia célula tumoral prostática puede producir andrógenos aún en situación de castración o que la célula tumoral puede mantener la vía androgénica activada, independientemente del ligando.(Figura 5)

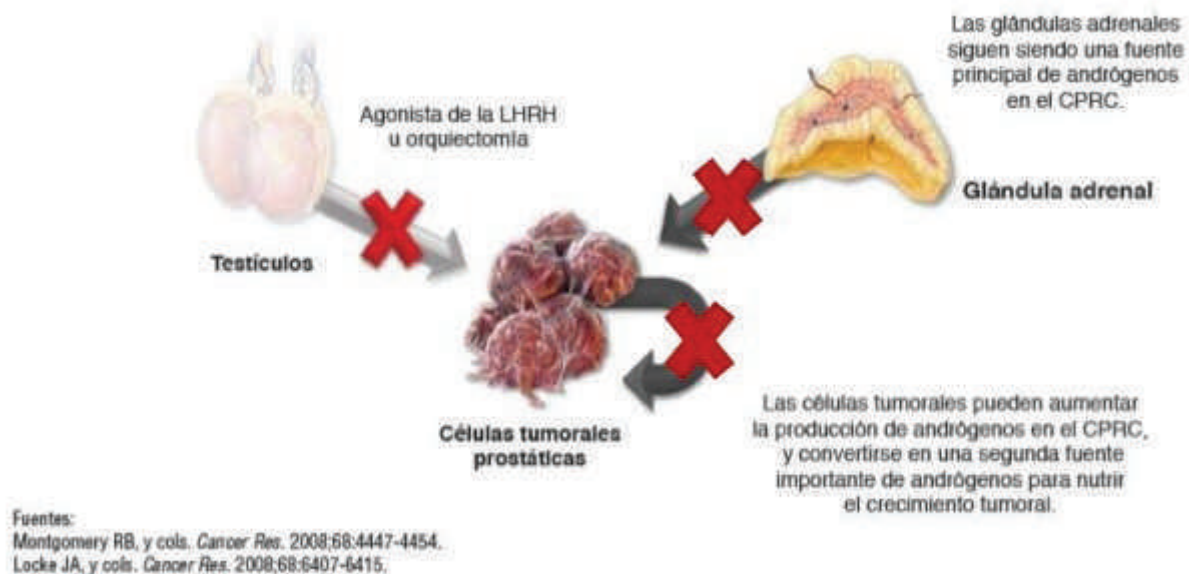


Figura 5. Fuentes de andrógenos en el Cáncer de próstata resistente a la castración(CPRC)

Actualmente se define un CPRC como aquel que cumple los siguientes criterios:

- Niveles de testosterona considerados de castración (testosterona <50 ng/dl o <1,7 nmol/l).
- Tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con el resultado de dos incrementos del 50% sobre el nadir con un PSA mayor de 2 ng/ml.
- Supresión de antiandrógenos de al menos 4 semanas o una segunda manipulación hormonal hecha, con progresión del PSA (a pesar de manipulaciones hormonales consecutivas).

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- Progresión de lesiones óseas, dos o más en gammagrafía ósea, o progresión de las lesiones de tejidos blandos según criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Las terapias disponibles para el CPRC son:

- 1) Terapias Hormonales (Abiraterona, Enzalutamida).
- 2) Quimioterapia (Taxanos).
- 3) Inmunoterapia (Sipuleucel-T).
- 4) Terapias Blanco Moleculares con Inhibidores de la Tirosin- Quinasa (Cabozantinibe) y Anti-cuerpos Monoclonales (Denosumab).
- 5) Radioisótopos (Radio223).
- 6) Bifosfonatos (Ácido Zoledrónico).

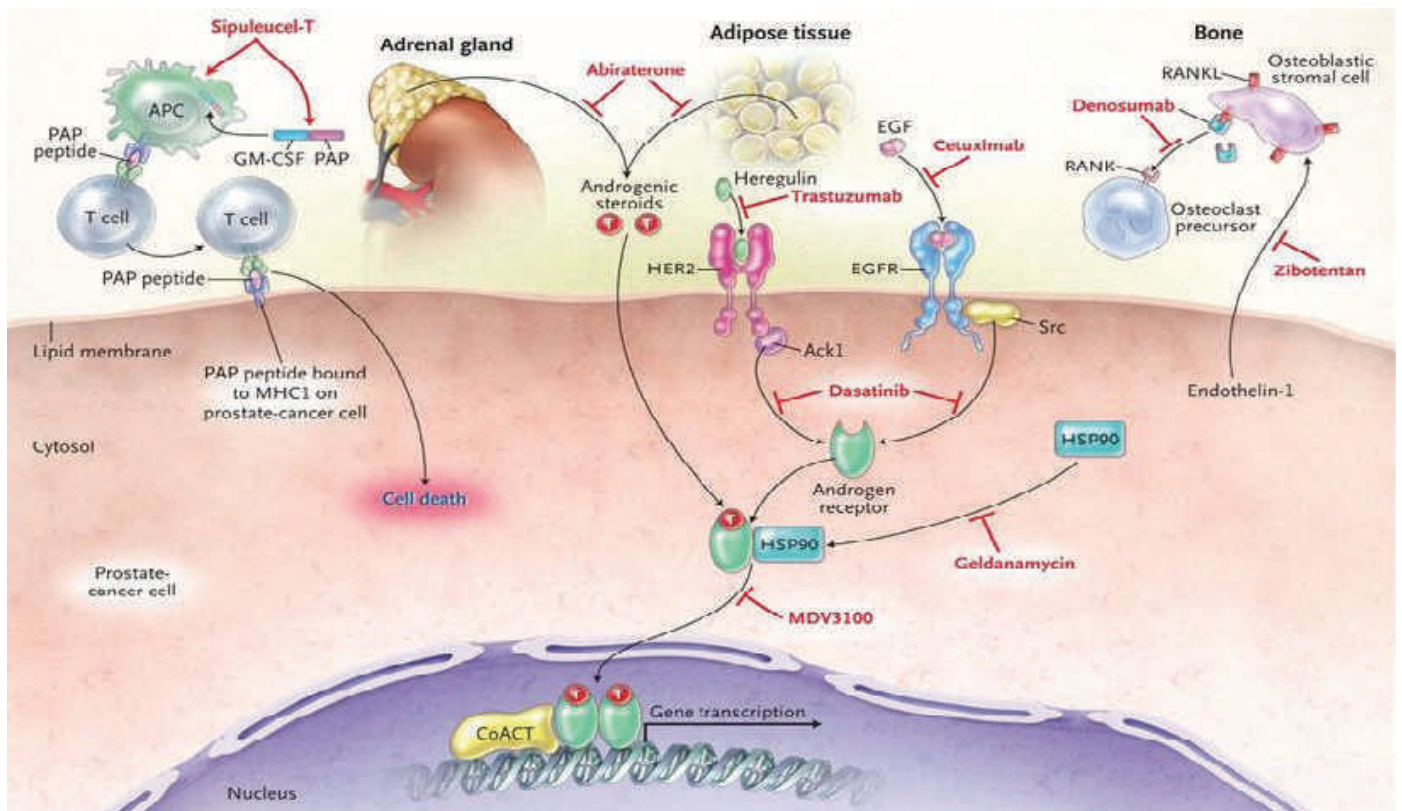


Figura 6- Nuevas terapias para el Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

Un concepto importante, es que se debe mantener el bloqueo hormonal aún en casos de resistencia a la castración para implementar otros tratamientos.

La evaluación de los pacientes con CPRC debe incluir un detallado interrogatorio y examen clínico donde se evalúe que tratamientos previos ha recibido, cuales son los síntomas y si estos pueden ser vinculados a la enfermedad por CPRC y evaluar comorbilidades.

El Centellograma Óseo (para evaluar el tipo, topografía y volumen de las lesiones óseas), la TC abdomino pélvica (para evaluar enfermedad ganglionar y metástasis en órganos sólidos) y Marcadores Séricos (PSA, Hb, LDH, F Alcalina) son necesarios para una correcta evaluación del CPRC antes de decidir cualquier conducta terapéutica.

QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Docetaxel

El mecanismo de acción antitumoral se logra con la interrupción de la función de los microtúbulos celulares, que son estructuras esenciales para la morfología y la división de las células.

En 2004 la FDA aprobó el uso de docetaxel asociado a prednisona oral (10 mg/día) como tratamiento de primera línea en pacientes con CPRC.

Se observa un 50% de disminución de PSA en 45% de los casos, aumento de la sobrevida y disminución del dolor comparado con mitoxantrone y prednisona.

El 18.6% de los casos tratados con docetaxel sobrevivieron ≥ 3 años frente a 13.5% de los casos tratados con mitoxantrona. (343)

El efecto adverso más frecuente del docetaxel fue granulocitopenia grado 3 y 4. También se observaron vómitos, diarrea, fatiga, eventos músculo esqueléticos, cambios en la uñas y neuropatía sensitiva.

En otro estudio, la asociación de docetaxel y estramustina mostró un 50% de disminución de PSA en la mitad de los casos, con una sobrevida mediana de 17,5 meses. (344)

El estudio del SWOG 9916 comparó el tratamiento con docetaxel y estramustina frente a mitoxantrona asociada a prednisona.

Los resultados, nos indican que los tratamientos con docetaxel (ya sea con prednisona a dosis bajas o con estramustina) mejoran la supervivencia global de estos pacientes de forma estadísticamente significativa, aunque con un beneficio neto de 2,5 y 2 meses, respectivamente.

También se observó un mayor beneficio en paliación sintomática de los pacientes: mejoría del dolor, disminución del consumo de analgésicos y mejoría en los parámetros de calidad de vida, incluso si se consideran pacientes con edad superior a 70 años. (344)

Recientemente se ha asociado docetaxel con capecitabine por vía oral, observándose un 50% de disminución de PSA en 68% a 73% de los casos, con una mediana de sobrevida entre 17.7 y 22 meses.(345)

La asociación de docetaxel y gemcitabina mostró resultados similares que docetaxel solo. (346)

La media del porcentaje de pacientes que recibieron QT y consiguieron al menos una reducción del 50% en el PSA en comparación con el valor inicial fue la siguiente: 48% con estramustina; con fluorouracilo 5-20%; con doxorubicina 50% (un único estudio); usando mitoxantrona 33%; y con docetaxel 52%.

El alivio del dolor fue reportado en 35% a 76% de los pacientes que recibieron agentes únicos o regímenes de combinación.(343)(344)

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Las opciones terapéuticas de quimioterapia de segunda línea, en los pacientes con progresión de la enfermedad tras docetaxel son limitadas.

Si el paciente ha respondido al tratamiento de primera línea con docetaxel, se puede considerar el re-tratamiento.

Se ha observado descenso de las cifras de PSA en la mitad de los casos, con una sobrevida global de 16 meses.

Cabazitaxel

Es un taxano con actividad frente a los túbulos intracelulares.

Es el primer quimioterápico que ha mostrado que mejora la sobrevida en pacientes refractarios al docetaxel por lo que ha sido aprobado por la FDA en Junio de 2010 como tratamiento de segunda línea en pacientes en quienes fracasa el tratamiento con docetaxel.

Se ha observado que mejora la sobrevida libre de progresión (2,8 frente a 1,4 meses) y la sobrevida global mediana (15,1 frente a 12,7 meses) comparado con mitoxantrona. (347)

El Instituto Alemán para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) analizó los resultados de un ensayo en el que un grupo recibió cabazitaxel en combinación con prednisona y el otro grupo mitoxantrona en combinación con prednisona.

En este trabajo, los autores encuentran que el uso de cabazitaxel puede aumentar la esperanza de vida, esto puede ser particularmente cierto en los pacientes mayores de 65 años, pero no existen estadísticas claras aquí.

INMUNOTERAPIA CON SIPULEUCEL T

En 2010, la FDA aprobó sipuleucel-T, una inmunoterapia celular autóloga para el tratamiento de formas asintomáticas o mínimamente sintomáticas del Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración.

Sipuleucel-T es una inmunoterapia celular que consta de células autólogas mononucleares de sangre periférica (PBMC), obtenidas por plasmaféresis y cultivadas (activado) con una proteína recombinante humana (PAP-GM-CSF) que consta de la fosfatasa ácida prostática ligado a colonias de granulocitos macrófagos- factor estimulante.

El Trial 9902B, estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, en el que 512 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir sipuleucel-T o placebo, demostró que los pacientes tratados que recibieron sipuleucel-T tuvieron una mediana de SG de 25,8 meses en comparación con 21,7 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento control. (348)

Un segundo ensayo, el Trial 9901, proporcionó evidencia que apoyó los resultados del estudio 9902B, la mediana de SG de los pacientes tratados con sipuleucel-T fue de 25,9 meses en compara-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

ción con 21.45 meses para los pacientes del grupo control. (349)

Como conclusión puede decirse que el uso de sipuleucel-T prolongó la supervivencia general entre los hombres con CPRC.

No se observó ningún efecto sobre el tiempo de progresión de la enfermedad y el perfil de seguridad fue aceptable.

Las reacciones adversas comunes reportadas durante una evaluación de seguridad de 601 pacientes que recibieron sipuleucel-T fueron los escalofríos, fatiga, fiebre, dolor de espalda, náuseas, dolor de articulaciones y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. (349)

TERAPIAS BLANCO MOLECULARES

En pacientes resistentes docetaxel, la asociación de docetaxel y bevacizumab mostró $\geq 50\%$ disminución del PSA en 55% de los casos, respuesta parcial en 37.5% y sobrevida global mediana de 9 meses. (350)

TRATAMIENTOS HORMONALES

Abiraterona

El Acetato de Abiraterona, es un inhibidor de la síntesis de andrógenos en testículo, suprarrenal y en el propio tejido tumoral.

Compuesto esteroideo con actividad antiandrogénica, es un inhibidor de la CYP17-alfa-hidroxi-lasa y la C17-20-liasa que provocará la inhibición del CYP17 y, por tanto, es capaz de bloquear la síntesis extragonadal de andrógenos

Se administra por vía oral y su mecanismo de acción es a través de la inhibición del complejo enzimático CYP17 (17 hidroxilasa y 17-20 desmolasa) por lo que desciende aún más los niveles de testosterona en los pacientes con castración médica o quirúrgica.

La FDA aprobó en Abril de 2011 su utilización asociado con prednisona en pacientes que habían fracasado al tratamiento con docetaxel.

En un estudio multicéntrico en fase III se trataron con 1.000 mg de abiraterona y 10 mg de prednisona 797 pacientes resistentes a docetaxel, se compararon con 398 pacientes tratados con 10 mg de prednisona y placebo.

La sobrevida media fue de 14.8 meses en los tratados con abiraterona y prednisona y de 10.9 meses en los tratados con prednisona sola. La sobrevida libre de progresión fue de 5,6 meses frente a 3,6 meses. (351)

El COU-AA 302, estudio aleatorizado y doble ciego, es un ensayo en el cual la abiraterona se mostró estadísticamente superior en supervivencia al placebo, 14,8 frente a 10,9 meses, lo que se asociaba con una reducción del riesgo de muerte del 35%.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Además, la abiraterona consiguió un incremento de la tasa de respuesta y de la supervivencia libre de progresión de acuerdo con el PSA y con los hallazgos radiológicos. (352)

Actualmente existen estudios de fase III para su uso en pacientes que no han recibido quimioterapia previamente.

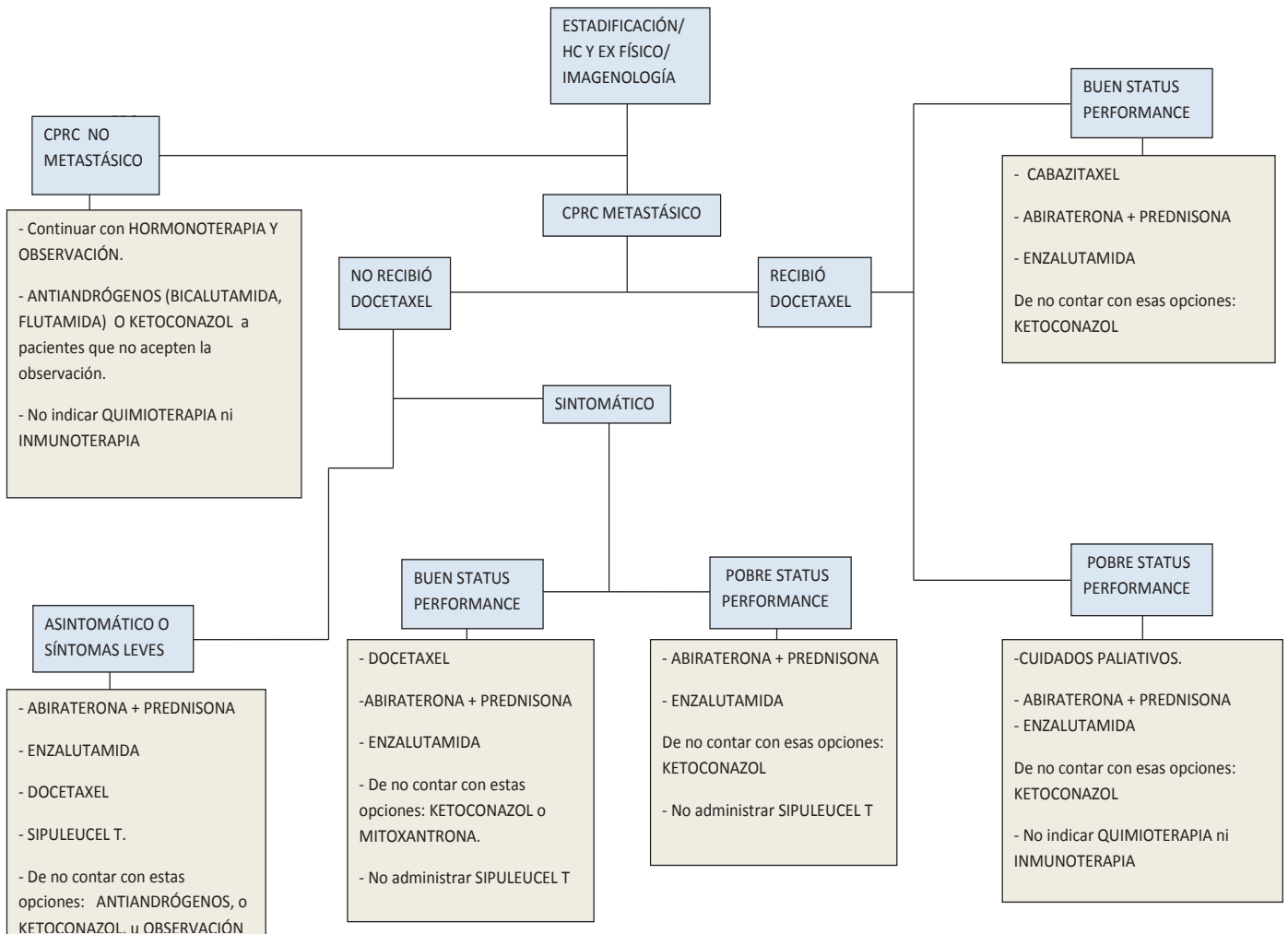
Las conclusiones del uso de Abiraterona en CPRC de la ASCO 2012 fueron que el Acetato de Abiraterona más prednisona, produjo una mejora estadísticamente significativa en sobrevida libre de progresión radiológica y una tendencia fuerte hacia el aumento de la sobrevida global. (353)

Enzalutamida

Su eficacia luego de la administración de docetaxel, está confirmada en el estudio fase III, (AFFIRM), que mostró un aumento de supervivencia significativo con Enzalutamida (18,4 vs 13,6 meses). (354)

Otro estudio en Fase III(PREVAIL), con uso de Enzalutamida previo a la administración de docetaxel ,en pacientes con síntomas mínimos o asintomáticos, demostró mejoría en la sobrevida en el grupo de los pacientes tratados respecto al placebo. (355)

Así la Enzalutamida ha demostrado su eficacia en pacientes con CPRC tanto antes como después de la quimioterapia con Docetaxel.



TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEAS

Bifosfonatos

Los antiguos fosfonatos como el Pamidronato, actúan efectivamente sobre lesiones óseas líticas y se han usado con éxito en melanomas y cáncer de mama. Por su acción sobre lesiones osteolíticas, su uso en metástasis óseas de pacientes con cáncer de próstata no fue alentador.

El Ácido Zoledrónico ha demostrado actividad similar al Pamidronato sobre metástasis líticas y también presenta actividad sobre lesiones óseas osteoblásticas, como se observa generalmente en el cáncer de próstata.

Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero se ha visto que este fármaco es capaz de detener el crecimiento de las células tumorales, induciendo apoptosis. (356)

Un estudio aleatorio doble ciego sobre 422 pacientes, demostró una ventaja significativa en la prevención de Eventos Esqueléticos Relacionados (EER), en los pacientes que usaron 4mg de Ácido Zoledrónico respecto al grupo placebo. (357)

Los EER fueron definidos como fracturas patológicas, compresión de médula espinal, radioterapia analgésica, cirugía ósea o necesidad de cambiar de quimioterapia para un tratamiento analgésico sintomático.

Estos EER tienen un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata metastásico y se calcula que casi el 90% de los pacientes con CPRC, experimentan dolores óseos y un incremento anual de EER del 12%. (358)

En este estudio, el Ácido Zoledrónico mostró una ventaja significativa sobre el placebo en el tiempo de aparición del primer EER, en la proporción de pacientes que experimentaron al menos un EER y en el promedio de tasa de morbilidad esquelética.

Los efectos secundarios más significativos de esta droga son el aumento de la creatinina sérica, dolores óseos, náuseas, constipación, fatiga y anemia.

Inhibidores del ligando rank

Denosumab, un anticuerpo monoclonal, demostró su efectividad en la reducción de complicaciones óseas en pacientes con cáncer avanzado, en tres ensayos clínicos en fase III. (359)

Sus resultados demuestran que Denosumab es superior a ácido Zoledrónico (AZ) en el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama, de próstata y mieloma múltiple u otros tumores sólidos.

Los pacientes que recibieron el anticuerpo monoclonal tardaron una media de 27,7 meses en sufrir la primera complicación, frente a los 19,4 meses del grupo del bifosfonato.

Los eventos relacionados con el esqueleto(ERE) en pacientes con metástasis óseas son fundamentalmente fracturas y la necesidad de radiación ósea, seguidos de la cirugía y la compresión de la columna vertebral, y Denosumab fue más favorable en todos los casos.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Donde no hubo diferencias significativas fue en la supervivencia global de ambos grupos (22,3 meses frente a 22,5).

En otro de los estudios en fase III , la mediana del tiempo de aparición del primer evento relacionado con el esqueleto fue 20,7 meses con Denosumab comparado con 17,1 meses con ácido Zoledrónico. (359)

Otra ventaja del Denosumab respecto a los bifosfonatos, es que puede ser administrado en pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de corrección de dosis.

La osteonecrosis de mandíbula es una complicación poco frecuente (menos del 5%) y se ve con ambas drogas.

La complementación de Vitamina D y calcio debe ser hecha en estos pacientes, en dosis de 1000 UI de vitamina D y 1200 mg de calcio por día.

Radio 223

El Radium 233, un isótopo radiactivo con emisión alfa, ha demostrado mejoría de supervivencia en enfermos tratados y no tratados con docetaxel. (360)

El radio-223 funciona liberando pequeñísimas dosis de radiación de gran carga y acción específica, las partículas alfa, que son muy letales pero que tienen una penetración corta.

El radio es similar al calcio, por cuanto se fija en el tejido óseo, sobre todo cuando se está formando hueso nuevo, como ocurre en las metástasis óseas.

Los efectos adversos son leves. Consisten en náuseas leves y diarrea esporádica y puede haber un efecto pequeño sobre la médula ósea.

El cloruro de radio-223 es cómodo de administrar y se utiliza en forma ambulatoria, se ha administrado mediante seis inyecciones intravenosas a intervalos de cuatro semanas.

En un estudio de fase 3 (Estudio ALSYMPCA) participaron 922 pacientes con neoplasia maligna de la próstata que eran resistentes al tratamiento hormonal y que habían presentado dos o más metástasis óseas.

Todos los participantes recibieron tratamiento hormonal, pero los que también recibieron cloruro de radio-223 vivieron significativamente más tiempo, con una mediana de supervivencia global de 14 meses, en comparación con 11,2 meses Este resultado, descubierto durante un análisis interno, hizo que se suspendiera en una etapa temprana el estudio. (360).

MANEJO DE PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS

- VITAMINA D + SUPLEMENTOS DE CALCIO
- ÁCIDO ZOLENDRÓNICO, o DENOSUMAB
- EN METÁSTASIS ÓSEAS SINTOMÁTICAS CONSIDERAR RADIO 223

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Manuel Montesino Semper. El screening del cáncer de próstata. Servicio de Urología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. AECC contra el Cáncer.
- 2- Abrahamsson, P.A.; Artibani, W.; Chapple, C.R.; Wirth, M. Declaración de postura sobre el cribado del cáncer prostático European Association of Urology. Actas Urol Esp. 2010;34(3): 221–222.
- 3-Enrique Barrios, Juan A. Vassallo, Rafael Alonso. III atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2002-2006, Registro nacional del cáncer- comisión honoraria de lucha contra el cáncer. 2010;8.20:90.
- 4-Scardino, P. T.; Weaver R.; Hudson M. A.: Early detection of prostate Cancer. Hum Pathol, 23 : 211, 1992.
- 5- Meikle A.W.; Stanish W. M.: Familial prostatic Cancer risk and low testosterone. J Clin Endocrinol Metab, 54 : 1104, 1982.
- 6- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cáncer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 46 (1) : 5, 1996.
- 7- Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate Cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol150 : 797, 1993.
- 8- Gortner WA: Nutrition in the United State, 1900 to 1974. Cáncer Res 35 : 3246, 1975.
9. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al.: The influence of finasteride on the development of prostate Cancer. N Engl J Med 349 (3): 215-24, 2003. PCPT.
10. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al.: Effect of dutasteride on the risk of prostate Cancer. N Engl J Med 362 (13): 1192-202, 2010. "REDUCE".
- 11-Yael C. Cohen, Kenneth S. Liu, Norman L. Heyden, Alexandra D. Carides, Keaven M. Anderson, Anastasia G. Daifotis and Peter H. Gann. Detection Bias Due to the Effect of Finasteride on Prostate Volume: A Modeling Approach for Analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. JNCI 2007.
12. Ian M. Thompson, Jr., M.D., Phyllis J. Goodman, M.S., Catherine M. Tangen, Dr.P.H., Howard L. Parnes, M.D., Lori M. Minasian, M.D., Paul A. Godley, M.D., Ph.D., M. Scott Lucia, M.D., and Leslie G. Ford, M.D. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. N Engl J Med 2013; 369:603-610.
13. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al.: Vitamin E and the risk of prostate Cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 306 (14): 1549-56, 2011.
- 14-Metrebian Sergio: Quimioprevención. Informativo institucional de la Federación Argentina de Urología. Año 8, Nro. 4 Setiembre 2002.
- 15- Dipika Bansal ,Krishna Undela, Sanjay D’Cruz, Fabrizio Schifano. Statin Use and Risk of

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies.. PlosOne, 2012.

16. Aida Gordanpour, Aleksandra Stanimirovic, Robert K. Nam, Carlos S. Moreno, Christopher Sherman, Linda Sugar, and Arun Seth miR-221Is Down-regulated In TMPRSS2:ERG Fusion-positive Prostate Cancer. *AntiCancer Res.* 2011 February ; 31(2): 403–410.

17. Fernández-Serraa, J.Rubio-Brionesb, Z.García-Casadoa, E.Solsonab y J.A. López-Guerreroa, cáncer de próstata: la revolución de los genes de fusión, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España octubre de 2010.

18. Overmyer M. New PCA assay aids critical diagnostic decisions. *Urology Times.* The leading new source for urologists 2006. USA: Ed: Advanstar publication; 2006.

19. Dr. Rodrigo Melogno. Actualización PCA3 Cátedra de Urología – Prof. Dr. Roberto Puente.- Presentación Mini Review; Agosto 2012.

20. Hessels D, Gunnewiek JK, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, Van Balken B, et al. DD3 PCA3 based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate Cancer. *Eur Urol* 2003;44:8 –15.

21. Jack Groskopf, Sheila M.J. Aubin, 1 Ina Lim Deras, . A APTIMA PCA3 Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer *Clinical Chemistry* 52:6 1089 –1095 2006.

22. Netto, George J. MD Molecular diagnostics in urologic malignancies. *Arch Pathol Lab Med—* Vol 135, May 2011.

23. Manuel Luedeke, Carmen M. Linnert, Matthias D. Hofer, et al. Predisposition for TMPRSS2-ERG fusión in prostate cancer by variants in DNA repairenes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*2009; 18: 3030-3035.

24. Sonia Margarit. Cáncer hereditario de mama hereditary breast cancer. *Revista Chilena de Radiología* Vol. 14 N°3, año 2008; 135-141.

25. Castro E at el Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate Cancer.. *J. Clin Oncol* 2013 .

26. Uruguaya Rodríguez. Genética en cáncer de próstata: una aproximación a la identificación de su genética molecular. Monografía de post grado- Diciembre 2012.

27- Gleason, D. E: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. En Tannenbaum, M.: "Urologic Pathology: The Prostate". Lea &Febiger, Philadelphia, 1977, pag. 171.

28- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast Cancer and prostate Cancer. *JAMA.* 2009;302(15):1685-1692.

29- Srougi, M.; Simon, S. D.: Cáncer de Próstata. En *Cáncer urológico*. San Pablo, Platina, 1990, pag. 281.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- 30- Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R, Mostofi FK, Sakr W, Sesterhenn I. Prostate Tissue Factors. Committee 3, Cap. II : 161- 201. 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Paris, 1999..
- 31- Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology. Consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29(9):1228-42.
- 32- Chechile G., Algaba F., Solsona E., Villavicencio H., Vicente J., Lesiones pre malignas de los tumores urológicos. Valoración clínico - patológica - molecular. Tema Monográfico .Asoc. Esp. de Urología. 1998, pag. 83.
- 33-. Antonelli A., Tardanico R, Giovanessi L, Pesenti N., Gatti L. et al. Predicting prostate Cancer at rebiopsies in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a study on 546 patients. Prostate Cancer Prostatic Dis 2011;14(2):173-6.
- 34- Bonavita L., Malfatto G.: Tumores de próstata. Cuadernos de Patología Urológica Cátedra de Urología. Edit. Librería Medica. 1986, pag. 51.
- 35- Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al: Metastatic patterns of prostate Cancer- correlation between sites and number of organs involved. Cáncer 54 : 3078, 1984.
- 36- Viola J: Cáncer de próstata. En Urología Práctica Hughes F, Schenone H, Editorial Interamericana, 1971, Pag. 1007.
- 37- Hara M, Inorre T, Fukuiama T. Some physico-chemical characters of gamma-seminoprotein, an antigen component specific for human seminal plasma. J J Legal Med 5 : 322-324, 1971.
- 38- Wang MC, Valenzuela IA, Murphy GP et al. Purification of human prostatic specific antigen. Invest Urol 17 : 159-163, 1979.
- 39- Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of human prostate. J Urol 153 : 111-114, 1995.
- 40- Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. Urol Clin North Am 20 : 681-686, 1993.
- 41- Glenski WJ, Klee GG, Bergstrath EJ et al. Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. Prostate 21 : 99-110, 1992.
- 42- Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D et al. Prostate specific antigen and prostatitis I: Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. Prostate 17 : 317-325, 1990.
- 43- Srougi M.: Antígeno Prostático Específico. En Miguel Srougi: Hiperplasia Prostática. Edit. Record 1995, pag. 89.
- 44- Guess HA, Heyse JF, Gormely GJ. The effect of finasterida on prostate specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 22 : 31-37, 1993.
- 45- H. Ballentine Carter, Peter C. Albertsen, Michael J. Barry, Ruth Etzioni, Stephen J. Freedland,

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Kirsten Lynn Greene, Lars Holmberg, Philip Kantoff, Badrinath R. Konety, Mohammad Hassan Murad, David F. Penson and Anthony L. Zietman. EARLY DETECTION OF PROSTATE Cáncer: AUA GUIDeLINE. 2013 by the American Urological Association.

46- Seaman E, Whang M, Olsson CA et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *UrolClin North Am* 20 : 653-663, 1993.

47- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men whit and without prostate disease. *JAMA* 267 : 2215- 2220, 1992.

48- OsterlingJE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. Serum pros→tate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 270 : 860-864, 1993.

49-Krumholtz JS1, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, Humphrey PA, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate Cáncer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*. 2002 Sep;60(3):469-73; discussion 473-4.

50- Partin AW, Kelly CA, Subong ENP et al. Measurement of the ratio of free PSA to total PSA improves prostate Cáncer detection for men with total PSA levels between 4,0 and 10,0 ng/ml. *J Urol* 153 : 295 A, 1995.

51- Amling C., Bergstralh E.J, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. *J. Urol* 165: 1146-1151. 2001.

52- Freedland S.J, Wieder J.A, Jack G.S, Dorey F., deKernion J.B, Aronson W.J: Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. *J. Urol*. 168. 110-115. 2002.

53- Daniel M Moreira, Joseph C Presti Jr. Postoperative prostate-specific antigen nadir improves accuracy for predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from the Shared Equal Access Regional Cáncer Hospital (SEARCH) and Duke Prostate Center databases.. *International Journal of Urology*. Volume 17, Issue 11, pages 914–922, November 2010.

54. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate Cáncer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition.. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3973-8.

55. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61: 365–9.

56. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW . Prostate specific antigen, a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293–300.

57- Partin AC, Pearson JD, Landis PK et al. Evaluation of prostate specific antigen velocity after

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

radical prostatectomy to distinguish local recurrence versus distant metastases. *Urology* 43 : 649-654, 1994.

58- Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martínez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate Cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis.. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):797-802.

59- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate Cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74

60- Noel W. Clarke . What Does Failure After Surgery or Radiation Mean?. *European urology supplements* 7 (2008) 410–415.

61- Ray ME, Thames HD. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate Cancer: a multi-institutional analysis., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1140-50. Epub 2005 Sep 29.

62- Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate Cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 1;54(3):677-85.

63- Russell KJ, Dunatov C, Hafermann MO et al. Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol* 146 : 1046-1052, 1991.

64.- Charles Catton, MD, Michael Milosevic, MD. Recurrent prostate Cancer following external beam radiotherapy: Follow-up strategies and management.. *Urol Clin N Am* 30 (2003) 751–763.

65- Miller JI., Ahman FR, Drach GW et al. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate Cancer. *J Urol* 147 : 956-961, 1992.

66- Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Bastien L, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, Van Gils MP, Schalken JA, de La Taille A. The prostate Cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int*. 2010 Oct;106(8):1143-7.

67- Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al.: PCA3 molecular urine assay for prostate Cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007; 69: 532-5.

68-Haese A1, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):101-8..

69-Leonard S. Marks, Yves Fradet, Ina Lim Deras, Amy Blase, Jeannette Mathis, Sheila M.J. Aubin, Anthony T. Cancio, Marie Desaulniers, William J. Ellis, Harry Rittenhouse, Jack Groskopf. PCA3 Molecular Urine Assay for Prostate Cancer in Men Undergoing Repeat Biopsy. *J Urol*, 178, 2008.

70- S. Loeb, L.J. Sokoll, D.L. Broyles, et al. Prospective multicenter evaluation of the Beckman

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Coulter Prostate Health Index using WHO calibration. *J Urol.* 2013;189:1702-1706.

71- Felix K. Chun, Alexandre de la Taille, Hendrik van Poppel, Michael Marberger, Arnulf Stenzl, Peter F.A. Mulders, Hartwig Huland, Clement-Claude Abbou, Alexander B. Stillebroer, Martijn P.M.Q. van Gils, Jack A. Schalkeng, Yves Fradet, Leonard S. Marks, William Ellis, Alan W. Partink, Alexander Haese. Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): Development and Internal Validation of a Novel Biopsy Nomogram. *Eur. Urol.*, 56, 2009.

72- Garcia Guido L., Biopsia de Próstata: Cuando indicar-la? Cómo hacerla? Cuando repetirla? Cómo repetirla?. Jornadas Urológicas de integración, Las Cañas 7 y 8 de diciembre 2002.

73- A. Heidenreich (presidente), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zatton. Guía clínica sobre el cáncer de próstata European Association of Urology 2010.

74- . De Torres Ramírez I. Factores pronósticos y predictivos del carcinoma de próstata en la biopsia prostática Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall'dHebrón. Barcelona. *Actas Urol Esp.* 2007;31(9):1025-1044.

75- D'Amico et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate Cancer. *JAMA* 1998; 280:969-975.

76- Stamey TA: Making Kabalin JN, Me Neal JE, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate II. Radical prostatectomy treated patients *J.Urol* 141:1076-1083, 1989.

77- Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate Cancer. *J. Urol.* 150:110 - 114, 1999.

78- Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al: Combination of prostate -specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate Cancer: A multi-institutional update. *JAMA* 277:1445-1451, 1997.

79- Arcangeli CG, Humphrey PA, Smith DS, et al: Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathologic features of prostate Cancer in a screening population. *Urology* 51:558-564, 1998.

80- Blackwell KL, Bostwick DG, Myres RP, et al: Combining prostate specific antigen with Cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: The influence of prostate specific antigen Cancer density. *J. Urol* 151:1565-1570, 1994.

81- Noldus J, Graefen M, Huland E, et al: The value of the ratio of free-to-total prostate specific antigen for staging purposes in previously untreated prostate Cancer. *J. Urol.* 159:2004-2007, 1998.

82- Wills ML, Sauvageot J, Partin AW et al: Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* 51:759-764, 1998.

83- Yang XJ, Lecksell K, Potter SR, et al: Significance of small foci of Gleason score 7 or greater prostate Cancer on needle biopsy. *Urology* 54:528-532, 1999.

84- Danziger M, Shevchuk M, Antonescu C, et al: Predictive accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Correlations to matched prostatectomy specimens. *Urology* 49:863-867, 1997.

85- Epstein JI, Steinberg GD: The significance of low grade prostate Cancer on needle biopsy: A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

tumor. *Cáncer* 66:1927- 1932,1990.

86- Partin AW1, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate Cáncer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec;58(6):843-8.

87- Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al: Sextant prostate biopsies: A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cáncer* 75:530- 538,1995.

88- SeboTJ, Bock BJ, Chevillie JC, et al: The percent of cores positive for Cáncer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J.Urol* 163:174-178,2000.

89- Epstein JI, Lecksell K, Carter HB: Prostate Cáncer sampled on sextant needle biopsy: Significance of Cáncer in multiple cores from different areas of the prostate. *Urology* 54:291-294,1999.

90- Ravary V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, et al: Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate Cáncer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 44:371-376,1994.

91- Bostwick DG, QianJ, Bergstralh E, et al: Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate Cáncer. *J. Urol.* 155:1361-1367,1996.

92- Egawa S, Suyama K, Matsumoto K, et al: Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate Cáncer in Japanese men. *Urology* 52: 433- 440,1998.

93- Egan AJ, Bostwick DG: Prediction of extraprostatic extension of prostate Cáncer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks significance on multi-variate analysis. *Am J.Surg.* Ptahol 21:1496-1500,1997.

94- Obek C, Louis P, Civantos F, et al: Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J.Urol* 161:494-498,1999.

95- Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM: Large, organ confined, impalpable transition zone prostate Cáncer: Association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J. Urol* 149:510-515,1993.

96- Epstein JI, Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 26:223-229,1995.

97- Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, et al: Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: Diagnostic features and radical prostatectomy follow up *Mod. Pathol* 11:543-551,1998.

98- Barth PJ, Weingartner K, Kohelr HH, et al: Assessment of the vascularization in prostatic carcinoma. A morphometric investigation. *Hum Pathol* 27:1306-1310,1996.

99- Silberman MA, Partin AW, Veltri RW, et al: Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. *Cáncer* 79:772-779,1997.

100- Cupp M, OesterlingJ: Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography: their roles in diagnosing early prostate Cáncer. *Mayo ClinProc*68 : 297-306, 1993.

101- Levran Z, González JA, Diokno AC, et all: Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic Cáncer? *Br J Urol*75 : 778, 1995.

102- Baker LH, Hanks G, Gersherson D: NCCN Prostate Cáncer Guidelines. The National Com-

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

prehensive Cáncer Network. *Oncology (suppl)* 10 : 265, 1996.

103 - Walsh JW, Amendola MA, Konerding KR, et al: Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymph-node metastases from primary and recurrent pelvic malignant disease. *Radiology* 137 : 157, 1980.

104- Emory TH, Reinke DB, Hill AL, Lange P: Use of CT to reduce understaging in prostatic Cáncer: comparison with conventional staging techniques. *AJR* 141 : 351, 1983.

105- Schwartz LH, La Trenta LR, Bonaccio E: Small cell and anaplastic prostate Cáncer: correlation between CT findings and prostate-specific antigen level. *Radiology* 208: 735,1998.

106- Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, Van den Bosch HC, Witjes JA, Raat HP, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate Cáncer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):850-6.

107- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph node metastases in prostate Cáncer. *N Engl JMed.* 2003;348(25):2491-9.

108- Nakashima J, Imai Y, Tachibana M, et al: Effects of endocrine therapy on the primary lesion in patients with prostate carcinoma as evaluated by endorectal magnetic resonance imaging. *Cáncer* 80:237-241, 1997.

109- Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, et al: Prostatic carcinoma: Staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 169:339-346,1998.

110- Perrotti M, Kaufman RP, Jennings TA, et al: Endorectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate Cáncer: Is it accurate? *J.Urol.* 156:106-109,1996.

111- Outwater EK, Peterson RO, Siegelman ES, et al: Prostate carcinoma: Assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 193:333,1994.

112- Moul JW, Christopher JK, Malkowicz SB: Utilidad de los estudios con imagen y de los marcadores moleculares para seleccionar los casos de prostatectomía radical. *Clínica Urológica de Norteamérica* Vol 3: Cap2, 2001.

113- S, Schwarzenbock, M. Souvatoglu, B.J. Krause. Choline PET and PET/TC in primary diagnosis and staging of prostate Cáncer. *J nucl.med.* 2012; 2(3); 318-330.

114- Melchoir SW, Corey E, Ellis WJ, et al :Early tumor cell dissemination in patients with clinically localized carcinoma of prostate. *Clin. Cáncer Res.* 3:249,1997.

115- Gao CL, Dean RC, Pinto A, et al: Detection of circulating prostate specific antigen expressing prostatic cells in the bone marrow of radical prostatectomy patients by sensitive reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J. Urol* 161:1070-1076, 1999.

116- Colomel M, Symmans F, Gil S, et al: Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate Cancers. *Am J.Pathol* 143:390,1993.

117- Me Dormell TJ, Troncoso P, Brisbay SM et al: Expression of the proto-oncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate Cáncer. *Cáncer Res* 52:6940,1992.

118- Bubendorf L, Tapoa C, Gasser TC, et al: Ki67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate Cáncer. *Hum Pathol* 29:949-954,1998.

119- Scalzo DA, Kallakury BV Gaddipati RV, et al: Cell proliferation rate to MIB-1 immunohistochemistry predicts postradiation recurrence in prostate adenocarcinomas. *Am J. ClinPathol*

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

109:163-168,1998.

120- Yang RM, Naitoh J, Murphy M, et al: Low p27 expres-sion predicts poor disease-free survival in patients with prostate Cáncer. J Urol 159:941-945,1998.

121- B7-H3 Ligand Expression by Prostate Cáncer: A Novel Marker of Prognosis and Potential Target for Therapy. Timothy J. Roth, Yuri Sheinin, Christine M. Lohse. Cáncer Res 2007;67(16):7893-900.

122- Matthew R. Cooperberg□, Jeffry P. Simko, Janet E. Cowan, Julia E. Reid,Azita Djalilvand, Satish Bhatnagar, Alexander Gutin, Jerry S. Lanchbury,Gregory P. Swanson, Steven Stone and Peter R. Carroll. Validation of a Cell-Cycle Progression Gene Panel to Improve Risk Stratification in a Contemporary Prostatectomy Cohort. Apr 10, 2013:1428-1434.

123-J Cuzick*, DM Berney, G Fisher, D Mesher, H Møller, JE Reid, M Perry, J Park, A Younus, A Gutin CS Foster, P Scardino, JS Lanchbury and S Stone on behalf of the Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate Cáncer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. British Journal of Cáncer (2012) 106, 1095 – 1099.

124- A.Heidenreich (chair), P.J. Bastian, J Bellmut, M. Bolla, S. Joniau, M.D.Mason, V. Matveev, N. Mottet, T.H. van der kwast, T. Weigel, F. Zattoni. - EAU Guidelines on Prostate Cáncer 2013.

125- Mattei A1, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol. 2008 Jan;53(1):118-25.

126- Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. Eur Urol. 2006;49:1019-26.

127- National Comprehensive Cáncer Network (NCCN). NCCN guideline for treatment of Cáncer by site. Prostate Cáncer. www.nccn.org/proffesionals/physician-gls/pdf/prostate pdf.

128- Center MM, Jemal A. Lortet – Tieulent J, Ward E., Ferlay J., Brawley O., et al. International variation in prostate cáncer incidence and moratality rates. European Urology. 2012;61(6):1079-92.

129- Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate Cáncer: results of a feasibility study (EORTC 30001).Eur J Cáncer .2006;42(8):1062-7.

130- Hricak H CP, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate Cáncer. A multidisciplinary perspective. Radiology 2007; 243:28-53.

131- Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut off value for Cáncer specific survival in patients with node positive prostate Cáncer. A new proposal based on two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. European Urology 2009;55(2):261-70.

132- Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. European Urology 2008;54(2):344-52.

133-Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

prostatectomy in lymph node positive patients with prostate Cancer. *European Urology* 2010; 57(5):754-61.

134- Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph node after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *The journal of urology* 2003;169(3):849-54.

135- Decia R, Martínez L, Lorenzo L: Tratamiento hormonal intermitente en cáncer de próstata. *Medan Uruguay, Medical Advances Newsletter, Vol 5, Nrs 1-6: 11-13, 2002.*

136- Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, et al, Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer.(PIVOT). *N Engl J Med* 2012; 367:203-213.

137- Jing Xia,¹ Bruce J. Trock,² Matthew R. Cooperberg,³ Roman Gulati,¹ Steven B. Zeliadt,⁴ John L. Gore,⁵ Daniel W. Lin,⁵ Peter R. Carroll,³ H. Ballentine Carter,⁶ and Ruth Etzioni. Prostate Cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* Oct 1, 2012; 18(19): 5471–5478.

138- Warlick C, Trock BJ, Landis P, et al: Delayed versus immediate surgical intervention and prostate Cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 98:355-357,2006.

139- Dall'Era MA¹, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C, Soloway MS Active surveillance for prostate Cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):976-83.

140- Patrick J. Bastiana,, Ballentine H. Carter , Anders Bjartell , Michael Seitz ,Peter Stanislaus , Francesco Montorsi ,, Christian G. Stief . Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications. *European urology* 55 (2009) 1321–1332.

141- Walsh RM, Thompson IM. Prostate Cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality-the camel's nose effect. *J Urol.* 2007;177(4):1303-1306.

142- Graif T, Loeb S, Rochl KA, Gashti SN, Griffin C, Yu X, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate Cancer. *J Urol.* 2007;178(1):88-92.

143 - Kenfield SA¹, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate Cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):726-32.

144 - A.Heidenreich (chair), P.J. Bastian, J Bellmut, M. Bolla, S. Joniau, M.D.Mason, V. Matveev, N. Mottet, T.H. van der kwast, T. Weigel, F. Zattoni. *EAU Guidelines on Prostate Cancer* 2013.

145-Klotz L¹, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):126-31.

146- Jeffrey J. Tosoian, Bruce J. Trock, Patricia Landis, Zhaoyong Feng, Jonathan I. Epstein, Alan W. Partin, Patrick C. Walsh, and H. Ballentine Carter. Active Surveillance Program for Prostate Cancer: An Update of the Johns Hopkins Experience. *J Clin Oncol* 29. 2011.

147- Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, et al, Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer.(PIVOT). *N Engl J Med* 2012; 367:203-213.

148- Jonas Hugosson, Sigrid Carlsson, Gunnar Aus, Svante Bergdahl, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-Cancer screening trial. *The Lancet Oncology.* Volume 11, Issue 8, Pages 725 - 732, August 2010.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- 149- Andriole GL, Grubb RL, III, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-Cáncer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-9.
- 150- A. Heidenreich (chair), P.J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Guidelines on Prostate Cáncer. European Association of Urology 2013.
151. Epstein JI1, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate Cáncer.
- 152- Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate Cáncer risk factors. *Cáncer* 2004 15;101 (10 Suppl): 2371-2490
- 153.. Tosoian JJ , Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate Cáncer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2185-90.
154. Laurence Klotz MD, FRCSC. Active Surveillance for Prostate Cáncer: Overview and Update . *Current Treatment Options in Oncology* March 2013, Volume 14, Issue 1, pp 97-108.
- 155- Eggener SE1, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, Abouassaly R, Klein EA, Jones SJ, Zappavigna C, Goldenberg L, Scardino PT, Eastham JA, Guillonneau BJ *Urol.* A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate Cáncer. *J Urol.* 2013 Jan;189(1 Suppl):S19-25; discussion S25.
- 156- Dall'Era MA1, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C, Soloway MS. Active surveillance for prostate Cáncer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):976-83.
- 157- Mark S. Soloway , Cynthia T. Soloway, Ahmed Eldefrawy, Kristell Acosta, Bruce Kava and Murugesan Manoharan . Careful Selection and Close Monitoring of Low-Risk Prostate Cáncer Patients on Active Surveillance Minimizes the Need for Treatment . *Eur Urol.* 2010;58:831-835.
- 158.. Lu-Yao GL1, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkery E, Yao S. Outcomes of localized prostate Cáncer following conservative management. *JAMA.* 2009 Sep 16;302(11):1202-9.
- 159- Whitson JM1, Porten SP, Hilton JF, Cowan JE, Perez N, Cooperberg MR, Greene KL, Meng MV, Simko JP, Shinohara K, Carroll PR. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate Cáncer. *J Urol.* 2011 May;185(5):1656-60.
- 160- Laurence Klotz MD, FRCSC. Active Surveillance for Prostate Cáncer: Overview and Update. *Current Treatment Options in Oncology* March 2013, Volume 14, Issue 1, pp 97-108.
- 161- Aus, G., Hugosson, I., Norlen, L.: Long-term survival and mortality in prostate Cáncer treated with non curative intent. *J Urol,* 154: 460, 1995.
- 162-.O'Brien BA1, Cohen RJ, Ryan A, Sengupta S, Mills J- A new preoperative nomogram to predict minimal prostate Cáncer: accuracy and error rates compared to other tools to select patients for active surveillance. *J Urol.* 2011 Nov;186(5):1811-7.
163. Tseng KS1, Landis P, Brimo F, Partin AW, Epstein JI, Carter HB. Repeat prostate biopsies predict location of index Cáncer in an active surveillance cohort. *BJU Int.* 2011 Nov;108(9):1415-20.
164. Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate Cáncer : comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:W316-W322.
165. Saldone MC1, Cowan JE, Carroll PR, Davies BJ. Eligibility for active surveillance and pathological outcomes for men undergoing radical prostatectomy in a large, community based cohort. *J Urol.* 2010 Jan;183(1):138-43.
166. Bul M1, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK,

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Cornel EB, Conti GN, Boevé ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strölin P, van Muilekom E, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance for low-risk prostate Cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):597-603.

167. Tseng KS1, Landis P, Brimo F, Partin AW, Epstein JI, Carter HB Repeat prostate biopsies predict location of index Cancer in an active surveillance cohort. *BJU Int.* 2011 Nov;108(9):1415-20.

168.- Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, Lu Y, Zhao S, Shinohara K, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate Cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging a favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology.* 2008 May; 247(2):444-50.

169-. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):126-31.

170-.Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, Cowan JE, Perez N, Cooperberg MR, Greene KL, Meng MV, Simko JP, Shinohara K, Carroll PR. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate Cancer. *J Urol.* 2011 May;185(5):1656-60.

171- Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C, Soloway MS. Active surveillance for prostate Cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):976-83.

172- Ng MK, Van AN, Thomas K, et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate Cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *BJU Int.* 2009;103:872-876

173- Nazareno Suardi . The Selection of Patients for Active Surveillance:Could It Be Perfect? *EUROPEAN UROLOGY* 56 (2009) 899-902.

174.- Klotz L. Active surveillance for prostate Cancer: overview and update. . *Curr Treat Options Oncol.* 2013 Mar;14(1):97-108.

175.- Mullins JK1, Bonekamp D, Landis P, Begum H, Partin AW, Epstein JI, Carter HB, Macura KJ Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate Cancer followed using active surveillance. *BJU Int.* 2013 Jun;111(7):1037-45.

176- Laurence Klotz. Active Surveillance, Quality of Life, and Cancer-related Anxiety. *Eur Urol.* July 2013 (Vol. 64, Issue 1, pages 30 - 36).

177- Ravimohan Mavuduru, Mayank Mohan Agarwal, and Arup K. Mandal Safety and efficacy of active surveillance in patients with localized prostate Cancer. *Indian J Urol.* 2008 Jan-Mar; 24(1): 131-132 .

178- Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate Cancer. *J Urol.* 2011 Feb;185(2):477-82.

179 - Laurence Klotz. Active surveillance for low-risk prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2013

180- Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate Cancer: an update of the Johns Hopkins experience.*J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2185-90.

181- Neil E Fleshner, Dutasteride and active surveillance of low-risk prostate Cancer. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9826, Page 1590, 28 April 2012.

182- Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Jorda M, Rosenberg DL, Soloway MS. Pathologic prostate Cancer characteristics in patients eligible for active surveillance: a head-to-head comparison of contemporary protocols.*Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):462-8.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- 183- Gurdarshan S. Sandhu and Gerald L. Andriole Active Surveillance for Prostate Cáncer: Barriers to Widespread Adoption. EUROPEAN UROLOGY 62 (2012) 984–985.
- 184- Fritz H Schröder Active Surveillance for Localized Prostate Cáncer. The Lancet Oncology, Volume 13, Issue 12, Page 1200, December 2012.
- 185- Ischia JJ1, Pang CY, Tay YK, Suen CF, Aw HC, Frydenberg M. Active surveillance for prostate Cáncer: an Australian experience. BJU Int. 2012 Apr;109 Suppl 3:40-3.
- 186-Allison S. Glass, Matthew R. Cooperberg, Maxwell V. Meng, and Peter R. Carroll. Role of Active Surveillance in the Management of Localized Prostate Cáncer, J Natl Cáncer Inst Monogr. Sep 2012; 2012(45): 202–206.
- 187-Ficarra V, Novarra G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G , et al. Retropubic , laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009 May;55(5)1037-63.
- 188- Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, Ahlering TE, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Eastham, Menon M, Ficarra V, Guazzoni G, Novara G, Patel VR, et al. A Pasadena Consensus Panel. Best practices in robot assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2012;62:368-81.
- 189- Ficarra V, Novara G., Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot assisted radical prostatectomy.
- 190-Ficarra V., Novara G., Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2012 Sep; 62(3):418-30.
- 191- Menon M, Tewari A., Baize B., Guilloneau B., Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot assisted anatomic prostatectomy: Vattikuti Urology Institute experience. Urology 2002;60(5):864-8.
- 192.- Rocco B, Matei DV., Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G, Mastropasqua M, Santor L, Detti S, deCobelli O. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naïve centre: a matched pair analysis. BJU Int 2009;104(7):991-5.
- 193-Eastham JA; Kattan MW, Riedel E, Begg CB; Wheeler HM; Gerigk, et al. Variations among individual surgeons in the rates of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 2003;170:2292-52.
- 194- Rosser CJ, Kamat AM, Pendleton J, Robinson TL, Pisters LL, Swanson DAA, et al: Impact of fellowship training on pathologic outcomes and complications rates of radical prostatectomy. Cáncer 2006, 107:54-9.
- 195-Vickers A, F Bianco , Cronin A, Eastham J, Klein EA, Kattan M, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. J Urol 2010;183:1360-5.
- 196-Rozet F, Jaffe J, Braude G, Harmon J, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. J Urol 2007;178:478-82.
- 197- Jaffe J, Castellucci S, Cathelineau X, Harmon J, et al. Robot assisted laparoscopic prostatectomy: a single institution learning curve. Urology 2009;73:127-33.
- 198- Srougi M., Antunes AA. Prostatectomía radical retropúbica abierta. Urología Brasil 2013. Cap 123; 1123-30.
- 199- Vipul Patel: Punto Contra Punto: PR Abierta vs PR Robótica, Congr. Brasileiro de Urología 2013.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

200- Abbas F, Kattan MW, Wheeler TM, Adler HL, Scardino PT: Survival and Cancer control for patients with T1-T2 prostate Cancer with intent to treat by radical prostatectomy. J Urol 159 : 252 (abstract 964), 1998.

201- Benoit RM; Naslund MJ, Cohen JK. Complications after radical retropubic prostatectomy in the Medicare population. Urology 2000;56;116-20.

202 - Eastham JA, Goad JR, Rogers E, et al: Risk Factors for urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy. J Urol 156-1707-13, 1996.

203 - Surya BV, Provet J, Johanson KE, Brown J. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: Risk factors and management. J Urol 143 : 755-758, 1990.

204- Dilliogluligil O, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1997 May 157(5):1760-7.

205- Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Early and late complications of radical retropubic prostatectomy :experience in a single institution. Jpn J Clin Oncol 2004 May ;34(5):247-9

206- Montorsi F, Maga T, Salonia A, et al: Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erectile activity. Results of a prospective Rigiscan study. J Urol 164: 148, 2000.

207- Decia, R: Rehabilitación de la DE post PR. Congreso argentino 2012, BsAs.

208- Eastman JA, Scardino PT. Radical prostatectomy for clinical stage T1 and T2 prostate Cancer. Chapter 43 B. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Baltimore, Williams & Wilkins 1995, pg 741.

209- Teillac P, Adolfsson J, Arap S, De la Rosette J, Eschweiger E, Flam TH, Gillenwater J, Hanash K, Kakizoe T, Keuppens F, Loch T, Ragde H, Richard F, Scardino P, Schmidt J, Stock G, Stone N, Vallancien G. Treatment of Localized Disease. Committee 7 : 263- 326. 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Paris, 1999.

210- Paul A., Ploussard G., Nicolaiew N., Xylinas E., Gillion N., de la Taille A., et al. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy : midterm follow up of 1115 procedures. Eur Urol, 2010 Feb; 57(2):267-72.

211- Rassweiler J., Stolzenburg J., Sulser T., Deger S., Zumberg J., Hofmockel G., et al. laparoscopic radical prostatectomy – the experience of the german laparoscopic working group. Eur Urol, 2006 Jan ; 49(1):113-9.

212- Guillonneau B., el-Fettouh H., Baumert H., Chatelineau X., Doublet JD., Fromont G., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases at Montsouris Institute. J Urol, 2003 Apr; 169(4): 1261-6.

213- Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ: Radical prostatectomy and radical radiation therapy for clinical stages T1 to T2 adenocarcinoma of the prostate: new insights into outcome from repeat biopsy and PSA follow up. J Urol 152 : 1806, 1994.

214- Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shipley AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate Cancer. J Urol 2006 Oct;176(4 PT 1):1415-9.

215- Goitin M, Wittenberg J, Mendiondo M, et al. The value of CT scanning in radiation therapy planning, a prospective study. Int J Radiat. Oncol Biol. Phys 1979;5:1787-1798.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

216-Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate Cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71(2):330-7.

217-Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006 Feb;78(2):119-22.

218- Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):171-6.

219-Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate Cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315-21.

220- Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate Cancer. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):289-95.

221- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate Cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001 Sep;51(1):31-40.

222- Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate Cancer. *J Urol* 2008 May;179(5Suppl.):S20-S24.

223- Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):434-9.

224-Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate Cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Jul;60(1):98-103.

225- Wilt TJ., MacDonald R., Rutks I., Samliyan TA., Taylor BC., Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate Cancer. *Ann Int Med* 2008, 148:435-448.

226- D'Amico AV, Schultz D, Silver B, Henwy L, Hurwitz M, Kaplan I, Beard Cj, Renshaw AA. The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:679-684.

227-Kupelian PA, Potters L., Khutia D., et al. radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate Cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 58:25-33.

228- Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for prostate Cancer. U.S Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern. Med.* 2012;157(2):120-34.

229-Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P,

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, prostate Cancer Intervention versus observation trial (PIVOT) Study group. Radical prostatectomy vs observation for localized prostate Cancer. N Engl. J. Med. 2012;367(3):203-13.

230- Ward IIIa JF, Rwcastleb JC, Ukimurab O and Gill I. Focal therapy for the treatment of localized prostate Cancer: a potencial therapeutic paradigm shift awating better.

231- Barqawi AB, Rove KO, GHolizadesh S, O'Donnel CL, Koul H, Crawford ED, The relof 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of early stage prostate Cancer. J. Urol. 2011 Jul,186(1):80-5.

232- Matsuoka Y, et al, Combination of diffusion weighthted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant Cancer: Application in patient selection for Hemiablative focal therapy. EurUrol 2012.

233- De la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, et al, Focal therapy in prostate Cancer report from consensus panel. J Endourol 2010, 24:775-80.

234- Villers A, McNeil JE, Freiha FS, et al, Multiple Cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. Cáncer 1992;70(6Suppl):3-8.

235-Noguchi M, Stamey TA, McNeil JE, et al, Prognostic factors for multifocal prostate Cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary Cancers. J Urol 2003;170:459-63.

236- Stamey TA, McNeil JE, Yemoto CM, et al, Biological determinants of Cancer progression in men with prostate Cancer JAMA 1999,281:1395-400.

237- Bostwick DG, Waters DJ, Farley ER, et al, Group consensus reports from the consensus conference on focal treatment of prostatic Cancer, celebration, florida, Feb 24, 2006, Urology 2007;70(6Suppl)42-4-

238- Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG; Preoperative prediction of multifocal prostate Cancer and application of focal therapy. Review 2007, Urology 2007;70(6Suppl):3-8.

239- Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, et al, Understanding the pathological features of focality, grade and tumor volume of early stage prostate Cancer as a foundation for parenchyma sparing prostate Cancer therapies: Active surveillance and focal targeted therapy. BJU Int 2011;108:1074-85.

240- Abern MR, Tvisian M, Polascick TJ, Focal therapy of prostatic Cancer: Evidence based analysis for modern selection criteria. Curr Urol. Rep. 2012 Apr;13(2):160-9.

241-Eggener SE, Scardion PT, Carroll PR, et al, Focal therapy for localized prostate Cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. J Urol2007; 178:2260-2267.

242- Hofner T, Pfitzenmaier J, Alrabadi A, Pahernik S, Hadaschik B, Wagner N et al, PSA density lower cut off value as a tool to exclude pathologic upstaging in initially diagnosed unilateral prostate Cancer: impact of hemiablative focal therapy. Word J Urol. 2012;30(1):91-5.

243- Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A et al, Focal therapy for localized prostate Cancer: a

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

phase I/II trial, J Urol 2011;185:1246-1255.

244- Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeniceu IV, Simpfendörfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roether M, A novel stereotactic prostate Cancer biopsy system Integrating pre interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. J Urol. 2011 Dec;186(6):2214-20.

245- Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, De Reijke T, Eggner S, Frauscher F, Kovacs G, Martín SF, Mishi M, Pinto P, Ratinhead A, Rouviere O, Salomon G, Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate Cancer: report from consensus panel BJU Int. 2012 Oct;10(7):942-8.

246- Trusade MD, Heeatam PJ, Hurby GW, Wenske S, Conforto AK, Cooper AB, et al, An evaluation of patient selection criteria on predicting progression free survival after primary focal unilateral nerve sparing cryoablation for prostate Cancer: recommendations for follow up. Cancer J 2012;16(5):544-9.

247- Thuroff S, Chaussey C, High intensity focused ultrasound for prostate Cancer in: early diagnosis and treatment of Cancer prostate Cancer, Ed Su LM, Saunders-elsevier, 2010.

248- Nomura T, Mimata H, Focal therapy in the management of prostate Cancer: an emerging approach for localized prostate Cancer. Adv. Urol. 2012,2012:391437.

249- Freeman, A, Ogden C, Allen C, Emberton M, High intensity focused ultrasound in the treatment of primary prostate Cancer: the first UK series Br J Cancer, 2009, Jul 7,101(1):19-26.

250- Uchida T, Shoji S, Nakano M Hongo S Nitta M, Usuri Y et al. High intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate Cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. BJU Int, 2011 Feb; 107(3):378-82.

251- Nomura T, Mimata H, Focal therapy in the management of prostate Cancer, an emerging approach for localized prostate Cancer. Adv. Urol. 2012,2012:391437.

252- Lowrance WT, Elkin EB, Yee DS, Feifer A, Ehdaie B, Jacks LM, et al. Locally advanced prostate Cancer : a population based study of treatment patterns. BJU Int 2012;109(9):1309-14.

253- Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate Cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J. Clin. Oncol 2010;28(9):1508-13.

254- Denberg TD, Glode LM, steiner JF, Crawford ED, Hoffman RM. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. BJU Int. 2006;98(2):335-40.

255- Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate Cancer since the advent of prostate specific antigen testing: 15 year outcome. BJU international. 2005;95(6):751-6.

256- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, Von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate Cancer radiation dose response : results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(53):1097-105.

257- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, Van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM,

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

- Incrocci L, Lebesque JV. Dose response in radiotherapy for localized prostate Cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68Gy of radiotherapy with 78Gy. *J Clin oncol.*2006;24(13):1990-6.
- 258- Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate Cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373:301.
- 259- Mason MD, et al. Final analysis of intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate Cancer (NCIC_ CTG, SWOG, MRC-UK,INT:T94-0110).*J Clin Oncol* 2012.
- 260- Pilepich MV , WinterK, Lawton CA,et al. Androgen suppression for prostate Cancer with high metastatic risk: 10 year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066.
- 261- Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy for locally advanced prostate Cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585.
- 262-Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long term androgen suppression for prostate Cancer with high metastatic risk: 10 year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1066
- 263-D'Amico AV; Chen MH, Rwnshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate Cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95.
- 264- Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2008;26:2497.
- 265-Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten year follow up of radiathion therapy oncology group protocol 92-02:a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2137.
- 266-Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:2516.
- 267- Nabid A, Carrier N, Martín AG, et al. High risk prostate Cancer treated with pelvic radiotherapy and 36 vs 18 months of androgen blockade. Results of phase III randomized study. 2013 Abstract 3 . ASCOGU 2013.
- 268- Aizer AA. Yu JB; McKeon AM, Decker RH, Colberg JW, Peschel RE. Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2009; 75 (5):1344-9.
- 269- Pan CC, Kim KY; Taylor JM, Mc Laughlin PW, Sandler HM. Influence of 3D CRT pelvic irradiation on outcome in prostate Cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1139-45.
- 270- Pilepich MV1, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
- 271-Roach M, de Silvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ et al. Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression. Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-11.
- 272- Lawton CA, DeSilvio m, Roach M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant to adjuvant to adjuvant total androgen

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.

273- Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-73.

274- Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP; See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate Cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2011.

275- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate Cancer : long-term results of a randomised controlled trial. (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018–27.

276- Thompson IM Jr1, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate Cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19):2329-35.

277- Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Cole B, Mason MD. A systematic review and metaanalysis of randomized trials of neo adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(1):9-17.

278- Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA, Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate Cancer after radiation therapy. 2004;172:2239-43.

279- Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate Cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2407-11.

280- Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate Cancer. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):788.

281- Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate Cancer? *EurUrol* 2006 Aug;50(2):272-9 .

282- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.

283- Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003 Mar;169(3):849.

284- Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. Two positive nodes represent a significant cut-off value for Cancer specific survival in patients with node positive prostate Cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *EurUrol* 2009 Feb;55(2):261-70 .

285- Mattei A, Fuechsel FG, BhattaDhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

multimodality mapping study. *EurUrol* 2008 Jan;53(1):118-25.

286- Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate Cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996 Dec;156(6):1969.

287-Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999. May;281(17):1591-7.

288- Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstrahl EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cáncer* 2001 Jan;91(1):66-73.

289- Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate Cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-8;discussion.

290- Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate Cancer. *Urology* 2006 Jul;68(1):121-5.

291- Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate Cancer. *EurUrol* 2006 Nov;50(5):1006.

292-Heidenreich A, Von Knobloch R, Varga Z, et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP)—an update on >300 cases. *J Urol* 2004;171:312.

293- Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N. et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens : *Urology* 2007, 171(1):489-94.

294-Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg Cb, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variation among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(6): 2292-5.

295-Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM, Yee DS, Jang TL, Laudone VP,et al. Comparative effectiveness of prostate Cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. *J Urol* 2010,183(4):1366-72.

296- Ficarra V, Novarra G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037-63.

297- Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al .Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182(4)1357-63.

298- Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 2009;182(4):1357-63.

299- Godoy G, Tareen Bu, Lepr H. Site of positive surgical margins influence biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2009;104(11):1610-4.

300-Shikanov S, Song J, royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182(1):139-44.

301-Swanson GP, Hussey MA, Atngen CM, Chin J; Messing E, Canby Hagino E, et al. Predominant

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2225-9.

302-Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al.. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival:long term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;182(3):956-62.

303- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegman A, Golz R, Storkel S ,et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate Cancer with postoperative undetectable prostate specific antigen:ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*.2009;27(18):2924-30.

304- Bolla M, Van Poppel H, Collete L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911) *The Lancet* 2005; 366(9485):5782-28.

305-Stephenson AJ , Zelefsky MJ; Kattan MW, Butler EB, Teh SB; Klein EA,Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Liauw SI,Katz MS, Leibel SA, Sacrdino PT,Slawin KM. Salvage radiotherapy for recurrent prostate Cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004:291:1325-32.

306-Stephenson AJ, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA,Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, CAtton CN, De Weese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate Cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007:25:2035-41

307-Briganti A, Wiegel T,Joniau S, Cozzari C, Bianchi M,Sun M, et al. Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in patients with pT3No Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Results of a Match- controlled Multi institutional analysis. *Eur Urol* 2012;62(3);472-87.

308- Trock BJ HM, Freedland SJ, Humprhreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate Cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prsotatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760-9.

309-Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ,LiljaH, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy : a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973-8.

310- Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recomendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4):965-74.

311-Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al EAU guidelines on prostate Cancer: Part II: Treatment of advanced, relapsing and castration resistant prostate Cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572-83.

312-Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macer A, Bona MC,et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2 weighted and contrast enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009;19(3):761-9.

313-DelGADO BOLTON, Roberto C.; MUCIENTES RASILLA, Jorge; PEREZ CASTEJON, M^a Jesús y CARRERAS DelGADO, José L.. La tomografía por emisión de positrones (PET) y PET-TAC en riñón, vías urinarias y próstata: *Actas urológicas españolas* 2009; 33(1).11-23.

314-Prospective evaluation of 11-C colina positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate Cancer with a high risk of linf node metastases. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, Oyen R, Ameye F, Bogaerts K, Haustermans K, Van Poppel H. *Eur*

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Urol 2011 Jul; 60(1):125-130.

315- Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, Ntreta M, Lodi F, Martorana G, Fanti S. ¹¹C-Choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate Cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec 18.

316- Maria Picchio¹, Paolo Castellucci. Clinical Indications of ¹¹C-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Relapse. 2012; 2(3):313-317. Theranostics 2012.

317- A.Heidenreich (chair), P.J. Bastian, J Bellmut, M. Bolla, S. Joniau, M.D.Mason, V. Matveev, N. Mottet, T.H. van der kwast, T. Weigel, F. Zattoni EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2013.

318- Chade DC, Shariat Sf, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation recurrent prostate Cancer : a multi institutional collaboration. Eur Urol 2011;60(2)205-10.

319-Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC; Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage prostatectomy for radiation recurrent prostate Cancer: a systematic review. Eur Urol 2012 ;61(5):961-71.

320-Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate Cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. BJU Int 2007;100(4):760-4.

321- Trock BJ, HM, Freedland SJ, Humphyres EB, De Weese TL, Partin AW, Walsh PC, Prostate Cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2008;229(23):2760-9.

322- Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? Radiother Oncol 2012 May;103(2):239-43.

323- Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate Cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007 May;25(15):2035-41.

324-Chade DC, Sharit SF, Cronin AM, et al Salvage radical prostatectomy for radiation recurrent prostate Cancer, a muti institutional, collaboration. EurUrol 2011;60, 205,-10.

325- Mohler J, bahnson RR, Boston B et al, NCCN clinical practice guidelines in oncology, prostate Cancer, J Nat. Compr. Canc. Netw. 2010,8:162-200.

326- Crawford ED, Boccon-Gibod L, Bruchovsky N, Iversen P, Kirk D, Kitamura T, Klein E, Me Kiel C, Labrie F, Mcconnell JD, Vargas R. Management of Newly- Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. Committee 9 : 351-394. 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Paris, 1999.

327- Ferro, M. A.; Hernemann, D.; Smith, P. J. B.; Symes, M. O.: Effect of stilboestrol and testosterone on the incorporation of ⁷⁵selenomethionine by prostatic Cancer cells. Br. J. Urol., 62 : 166, 1988.

328- Lund, E: Rasmussen, E: Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic Cancer. A contro-llled prospective study. Br. J. Urol., 61 : 140, 1988.

329- Wilding G.: Endocrine control of prostate Cancer. Cancer Surveys 23:43-62, 1995.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

330- Small EJ, Baron A, Bok R: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cáncer*, 80 : 1755-1759, 1997.

331- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, Mcleod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM jr, Bueschen AJ, Lowe BA: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate *Cáncer*. *N Engl J Med* 339:1036-42, 1998.

332- Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, et al: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate *Cáncer*: a pilot study. *Urology* 45:839-845, 1995.

333- Decia R, Martínez L, Lorenzo L: Tratamiento hormonal intermitente en *cáncer de próstata*. *Medan Uruguay, Medical Advances Newsletter, Vol 5, Nrs 1-6: 11-13, 2002.*

334- Hall MG, Fritzsh RJ, Sagalowsky AI et al: Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate *Cáncer*. *Urology* 53:898-903, 1999.

335-Hussain M1, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate *Cáncer*. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314-25.

336-Pilepich, MV., Caplan, R., Byhardt, R. W., Lawton, CA., Gallagher, MJ., Mesic, JB., Hanks, GE., Coughlin, CT., Porter, A., Shipley, WU. and Grignon, D : Phase II trial androgen suppression using goserelin in unfavorable- prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of radiation therapy oncology group protocol 85-31. *J. Clin. Oncol.* 15, 3 : 1013- 1021, 1997.

337-Bolla, M., Gonzales, D., Warde, P., Dubois, JB., Miramanoff, R., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Gil, T., Collette, L., Pierart, M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and Goserelin. *N Eng J Med* 337:295-300, 1997.

338- Medical Research Council Prostate Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic *Cáncer*: initial results of the Medical Research Council Trial. *Brit J Urol* 79:235- 246, 1997.

339- Spirnak, J. P.; Resnick, M. I.: Carcinoma of the prostate: early endocrine therapy is the best. *Semin. Urol.*, 1 : 269,1983.

340-Cockbum, A. G.: Carcinoma of the prostate: delayed endocrine therapy is the best. *Semin. Urol.*, 1 : 280, 1983.

341-Studer UE1, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

prostate Cáncer not suitable for local treatment with curative intent: European Organization for Research and Treatment of Cáncer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1868-76.

342- Boccardo I; Cannata D, Guameri G, Oneto F; Cortesi E, Bono A: R75251 in prostate Cáncer patients in progression after first-line treatment. *Tumor* 80 : 276-276, 1994.

343. Tannock IF1, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate Cáncer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

344- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate Cáncer . *N Engl Med* 2004;351(15):1513-1520.

345-Ulka N. Vaishampayan,*† Shanthi Marur, Lance K. Heilbrun, Michael L. Cher, Brenda Dickow, Daryn W. Smith, Samir A. Al Hasan, and James Eliason. Phase II Trial of Capecitabine and Weekly Docetaxel for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cáncer.*J Urol*. Jul 2009; 182(1): 10.1016.

346-Garcia JA1, Hutson TE, Shepard D, Elson P, Dreicer R. Gemcitabine and docetaxel in metastatic, castrate-resistant prostate Cáncer: results from a phase 2 trial. *Cáncer*. 2011 Feb 15;117(4):752-7.

347-de Bono JS1, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate Cáncer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

348- Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric J. Small, M.D., David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer, M.D., Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., and Paul F. Schellhammer, M.D. for the IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cáncer. *N Engl J Med* 2010; 363:411-422.

349- Celestia S. Higano,; Paul F. Schellhammer, MD2; Eric J. Small, Patrick A. Burch,John Nemunaitis, ; Liang Yuh, ; Nicole Provost, ; and Mark W. Frohlich. Integrated Data From 2 Randomized,Double-Blind, Placebo-Controlled,Phase 3 Trials of Active Cellular Immunotherapy With Sipuleucel-T in Advanced Prostate Cáncer. *Cáncer* 2009, 115:3670-9.

350-Kelly WK1, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, Morris M, Kantoff P, Monk JP, Kaplan E, Vogelzang NJ, Small EJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate Cáncer: CALGB 90401. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1534-40.

351- Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Scott North, M.D., Luis Chu, M.D., Kim N. Chi, M.D., Robert J. Jones, M.D., Oscar B. Goodman, and the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cáncer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

352- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.

353- Charles J. Ryan: Resultado del análisis interino de COU- AA- 302)

354- Scher, H.I. , Fizazi, K., Saad, F., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine* Volume 367, Issue 13, 27 September 2012, Pages 1187-1197.

355- Tomasz M. Beer, et al. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL).

356- Oades GM, Kirby RS, Senaratne S, Clarke I, Colston K: La apoptosis inducida por biofosfonato en células de cáncer de próstata es caspasa dependiente e iniciada por inhibición del camino del mevalonato. *J Urol* 167 (4, suppl), 2002.

357- Saad F, Gleason D, Murray R, Venner P, Tchekmedyian S, Lacombe L, Chin J, Goas A, Reitsma D, Seaman J: Zometa® es efectivo en el tratamiento de metástasis óseas de cáncer de próstata: resultados de un estudio doble ciego, aleatorio, en fase III. Abstract Annual Meeting of American Urology Association 2001.

358- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R: Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation marker evaluated at baseline. *J Urol* 164(4): 1248, 2000.

359- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22.

360- C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, and O. Sartor for the ALSYMPCA Investigators. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:213-223.

ANEXO 1

RASTREAMENTO EM CÂNCER DE PRÓSTATA

Fábio C. M. Torricelli
Rafael F. Coelho

INTRODUÇÃO

O rastreamento é um processo que consiste na identificação de uma doença ou condição em indivíduos aparentemente saudáveis, geralmente em grupos populacionais de alto risco, no quais uma intervenção precoce viabilize a confirmação diagnóstica e um tratamento definitivo com impacto positivo da qualidade de vida.

Portanto, classicamente se aplica a doenças prevalentes, que atingem indivíduos economicamente ativos (relação custo-benefício), os quais podem se favorecer de uma modalidade terapêutica segura e eficaz.

O câncer de próstata preenche claramente os critérios de uma patologia elegível para rastreamento; é a neoplasia maligna não-dermatológica mais prevalente em homens e é a segunda em mortalidade, atrás apenas do câncer de pulmão.

Apenas em 2011, mais de 240.000 novos casos foram diagnosticados nos Estados Unidos, correspondendo a 25% de todos os casos novos de câncer naquele país. Além disso, aproximadamente 32.000 homens morreram devido ao câncer de próstata nos Estados Unidos em 2010. No mundo foram cerca de 900.000 homens diagnosticados em 2008, comprovando a grande magnitude da doença(1).

O RASTREAMENTO COM PSA

O teste ideal para rastreamento populacional deveria ser minimamente invasivo, amplamente disponível, facilmente aplicável, ter uma boa aceitação pela população além de ter alta acurácia e ser capaz de significativamente afetar os desfechos relacionados a doença, tais como a taxa de mortalidade(2).

Sem dúvida o PSA apresenta todas as características acima, sendo questionado, entretanto, por alguns autores, o seu real impacto na mortalidade câncer específica a longo prazo.

ANALISANDO AS EVIDÊNCIAS

A primeira evidência de que o rastreamento com PSA poderia ter impacto na mortalidade por câncer de próstata vem de estudos populacionais.

Comparando-se, por exemplo, as populações dos Estados Unidos, na qual o PSA foi introduzido na prática clínica em 1995, com a do Reino Unido, onde o PSA não é utilizado rotineiramente, percebe-se que houve um aumento na incidência do câncer de próstata localizado e diminuição da mortalidade em 36.3% na população norte-americana versus 11.6% na população inglesa (ao ano uma diferença de -4,17%; 95%CI -4,34 a -3.99)(3) (figura 1A); tal declínio na mortalidade por câncer de próstata não foi observado na mesma escala no Reino Unido.

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

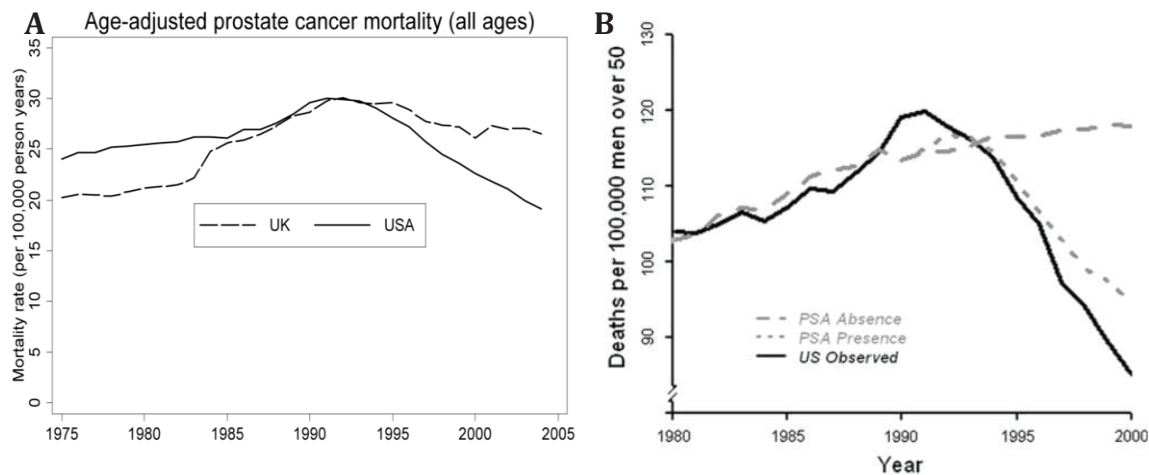


Figura 1. A. Mortalidade por câncer de próstata ajustada pela idade nos Estados Unidos e Reino Unido. B. Mortes por câncer de próstata nos Estados Unidos com e sem o PSA.

Poderia se argumentar que esta queda da mortalidade se deve somente a um melhor tratamento da doença ao longo dos anos, porém modelos matemáticos têm estimado uma queda da taxa de mortalidade câncer específica com a utilização do PSA, mesmo se excluindo um possível efeito da melhora terapêutica, de 45 a 70% – figura 1B.

Doid destes modelos, o da “Fred Hutchinson Câncer Research Center” (FHRC) e da “University of Michigan at Ann Arbor” (UMICH), foram desenvolvidos independentemente e projetam a mortalidade entre homens de 50 a 84 anos na presença e ausência do rastreamento com o PSA entre 1980 e 2000, usando como bases de dados a “Surveillance, Epidemiology and End Results” da “National Câncer Institute” e a “National Center for Health Statistics. Os dois se baseiam na captura de mudança de estadio do câncer de próstata atribuído ao PSA, identificando homens com doença precoce que se não fosse pelo PSA seriam diagnosticados em estadio mais avançado.

A diferença consiste no fato do FHRC enfatizar o aparecimento do câncer, sua progressão patológica e o estadio clínico (diagnóstico da doença sem o PSA), enquanto o UMICH prioriza o aparecimento do câncer, o tempo entre o aparecimento e diagnóstico deste e a sensibilidade do PSA para doença latente.

Ambos os modelos projetaram um declínio da mortalidade por câncer de próstata a partir de 1994, sendo esta queda de 45% no modelo da FHRC e 70% no da UMICH(4).

Uma vez que estudos epidemiológicos não são suficientes para fornecer evidências definitivas sobre o impacto do PSA na mortalidade por câncer de próstata, estudos prospectivos randomizados foram conduzidos, tais como o “Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarial Câncer Screening Trial” (PLCO), o “European Randomized Study of Screening for Prostate Câncer” (ERSPC) e o estudo de Goteborg – Tabela 1.

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

Estudo	N da amostra	Idade (anos)	Período	Periodicidade do PSA	Seguimento	Diagnóstico	Mortalidade	NNR / NNT
PLCO	76 mil	55 a 74	93-01	1 ano	7 anos	116 por 10.000 pessoas-ano vs. 95	RR 1,13 CI (0,75-1,7)	
ERSPC	182 mil	55 a 69	91-03	2 a 7 anos	9 anos	8,4% vs 4,8%	RR 0,80 CI (0,65-0,98)	1410 / 48
Goteborg	20 mil	50 a 64	94-08	2 anos	14 anos	11,4% vs 7,2%	RR 0,56 0,44	293 / 12

PLCO = Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarial Cancer Screening Trial; ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

NNR = número necessário para rastrear; NNT = número necessário para tratar; RRR - redução do risco relativo

Tabela 1. Comparação entre o PLCO, ERSPC e estudo de Goteborg.

No PLCO, 76.000 homens com idade entre 51 e 74 anos foram randomizados entre 1991 e 2003 para realizar PSA anualmente (grupo experimental) ou não realizar PSA (grupo controle). Em um seguimento médio de 7 anos, nem a incidência de câncer de próstata ou sua mortalidade foram diminuídas.

Entretanto, esses dados devem ser interpretados com cautela e alguns comentários devem ser levados em consideração antes que conclusões precipitadas sejam tomadas.

Neste trabalho houve uma grande contaminação do grupo controle, uma vez que ao menos 52% dos homens neste grupo realizaram uma coleta de PSA ao longo dos 7 anos de seguimento; a incidência de câncer de próstata no grupo rastreado foi apenas 15% maior que no grupo controle e a maioria dos homens diagnosticados com câncer de próstata no grupo controle tinha doença de baixo estágio, confirmando o alto grau de contaminação da amostra populacional.

Além disso apenas 30 a 40% dos indivíduos com indicação de biópsia de próstata, segundo o "cut off" proposto no estudo (PSA >3,5 ng/mL), efetivamente a realizaram.

Houve também um importante viés de seleção, pois 44% dos homens já haviam realizado ao menos um PSA antes do processo de randomização.

Deve-se ponderar ainda o curto seguimento de sete anos, que é insuficiente para analisar a história natural do câncer de próstata, e não adequação do estudo ao poder almejado pelos autores durante a concepção do mesmo (37.000 homens seriam necessários em cada braço para se documentar um redução de 27% da mortalidade com 90% de adesão e contaminação menor que 20%) (5).

Portanto, observam-se inúmeras falhas na condução do estudo, que enfraquecem seus achados e conclusões. Ainda assim, em uma re-análise dos resultados do PLCO, avaliando apenas homens com nenhuma ou mínima morbidade, demonstrou-se uma clara redução na mortalidade por câncer de

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

próstata no grupo rastreado, com uma redução de risco relativo de 44% (AHR = 0.56; 95%CI 0.33-0.95; p=0.03), que corresponde a um número necessário para tratar (NNT) de apenas 5 homens para salvar uma vida(6) – Figura 2.

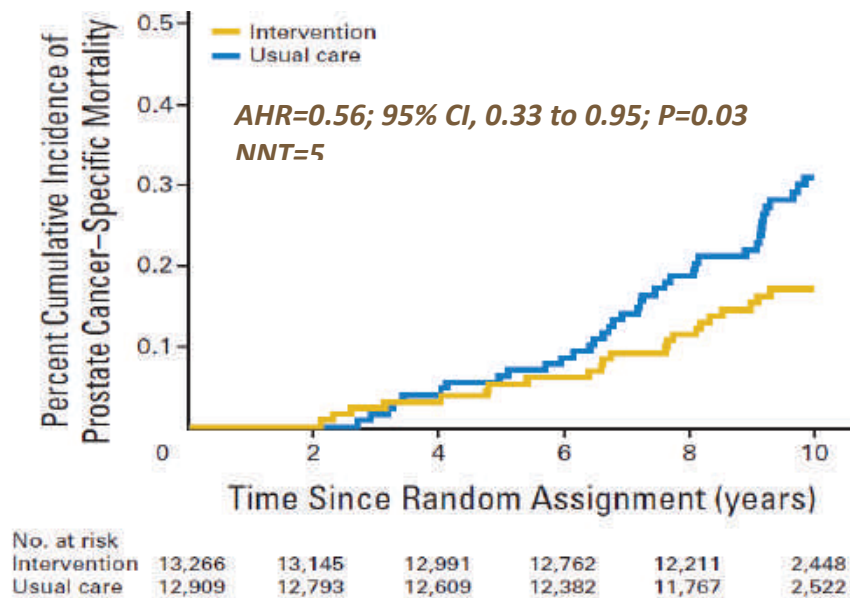


Figura 2. Re-análise do PLCO, avaliando doentes com mínima ou nenhuma comorbidade, evidenciando queda da mortalidade com o PSA.

Em uma re-publicação, apresentando os resultados com seguimento mediano de 13 anos, os autores do PLCO tentaram ratificar seus resultados (RR = 1.09; 95%CI = 0.87-1.36) demonstrando que não houve queda da mortalidade no grupo submetido a rastreamento anual com PSA; entretanto os próprios autores admitem que este estudo apenas compara o rastreamento anual com rastreamento oportunístico (devido ao alto índice de rastreamento do grupo controle), e não serve para tomada de conclusões em relação ao impacto do rastreamento na mortalidade por câncer de próstata na população(7).

No ERSPC, estudo que contou com a randomização de 182.000 homens com idade entre 55 e 69 anos entre 1991 e 2003 e teve seguimento médio de 9 anos, demonstrou-se quase o dobro da incidência de câncer de próstata no grupo rastreado (8,4% vs. 4.8%) e uma redução no risco relativo de mortalidade da ordem de 20% (RR = 0.80; 95%CI = 0.65-0.98); esta redução de mortalidade atinge 31% após ajuste para não-adesão e contaminação; houve ainda uma redução de 41% na incidência de câncer de próstata metastático.

A explicação para resultados tão dispares em relação ao PLCO deve-se a diversos fatores, como menor contaminação da amostra que atingiu apenas 15% do grupo controle; maior adesão a realização da biópsia de próstata quando indicada (86%); e menor índice de rastreamento realizado na população previamente ao início do estudo.

Vale lembrar ainda que, embora os dados iniciais deste estudo (não estratificados por risco) mostrem um número necessários para rastrear (NNR) e um NNT elevados (1410 e 48, respectivamente), se o seguimento for estendido de 9 para 12 anos, em uma projeção matemática, estes números cairiam para um NNR de 503 e NNT de apenas 18 – Figura 3(8).

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

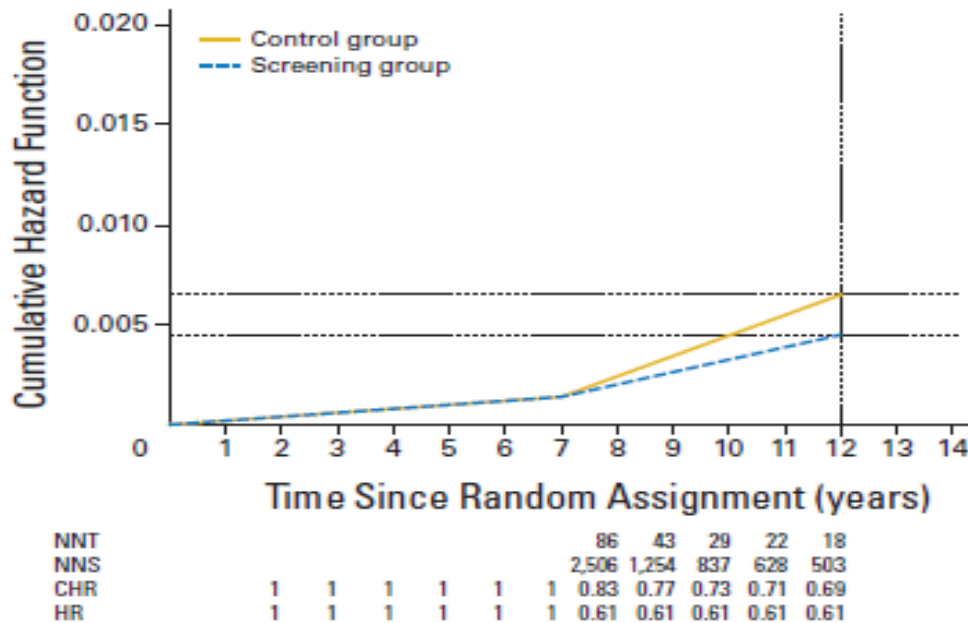


Figura 3. Diminuição do número de necessário para rastrear e número necessário para tratar em uma extensão do seguimento do ERSPC.

Esta tendência prevista neste modelo matemático já foi confirmada na republicação do ERSPC com 11 anos de seguimento, a qual demonstrou uma redução no risco relativo de morte por câncer de próstata no grupo rastreado de 21% (0,79; 95%CI 0,68 a 0,91; p=0,001) e 29% após ajuste para não adesão.

A redução na mortalidade absoluta foi de 0,10 mortes por 1000 pessoa-anos ou 1,07 mortes por homens randomizados.

Para prevenir uma morte por câncer de próstata, 1055 homens precisariam ser convidados para rastreamento e 37 casos de câncer seriam identificados.

Vale lembrar ainda que o termo correto a ser empregado quando falamos em rastreamento de câncer de próstata seria NND e não NNT, visto que muitos destes pacientes podem ser inicialmente manejados apenas com "active surveillance".

Zappa et al(9) avaliaram por dois diferentes métodos (mortalidade câncer específica e análise do excesso de mortalidade) o efeito do rastreamento com PSA na mortalidade por câncer de próstata no ERSPC.

A tradicional mortalidade câncer específica seria o melhor método, porém pode ser enviesado por classificações errôneas de causa básica da morte e não leva em consideração o efeito do rastreamento em outras causas de morte.

A análise do excesso de mortalidade, definida como a diferença entre o número registrado de mortes e o número esperado de mortes, supera esses problemas, mas os resultados podem ser enviesados se a mortalidade esperada não for devidamente estimada.

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

Ambos os métodos, quando aplicados ao ERSPC, demonstraram que o rastreamento com PSA diminui a mortalidade por câncer de próstata. Schroder et al(10) demonstraram uma redução de 21% do risco relativo (0,79; 95%CI 0,68 a 0,91) na mortalidade câncer específica com o PSA.

Enquanto, van Leeuwen et al(11) demonstraram taxas de excesso de mortalidade de 0,29 e 0,37 por 1000 pessoa-anos para o grupo rastreado e controle, respectivamente. O redução do risco relativo para o excesso de mortalidade foi de 23% (0,77; 95%CI 0,55 a 1,08).

Recente publicação avaliando 34833 homens entre 55 e 69 anos da seção de Roterdã do ERSPC (17443 no grupo em rastreamento e 17390 no grupo controle) reforça os benefícios do rastreamento com PSA.

Em um seguimento médio de 13 anos, 2226 homens foram diagnosticados com câncer de próstata no grupo rastreado (incidência cumulativa de 12,8%) e 96 pacientes morreram pela doença. No grupo controle, 1152 homens foram diagnosticados com câncer de próstata (incidência cumulativa de apenas 6,6%) e 140 homens morreram pela doença.

A redução da mortalidade câncer específica foi de 32% com o rastreamento (RR 0,68; 95%CI 0,53 a 0,89). Se os dados forem ajustados para má aderência (homens que se recusaram a realizar o PSA – 5,4%) e contaminação (realização de PSA - 19,4% - ou biópsia - 13,9% - indevida em pacientes do grupo controle), a redução da mortalidade câncer específica é ainda maior, sendo da ordem de 51% (RR 0,48; CI95% 0,27 a 0,87).

Após esse ajuste, haveriam 4,7 mortes por 1000 homens no grupo rastreado versus 8,1 mortes por 1000 homens no grupo controle(12).

Finalmente, o Goteborg trial, talvez o estudo com melhor desenho e maior seguimento até então realizado, avaliou 20.000 homens com idade entre 50 e 64 anos no período de 1994 a 2008 e com seguimento médio de 14 anos; neste estudo demonstrou-se um aumento significativo na incidência do câncer de próstata (11.4% vs. 7.2%) e uma redução de risco relativo de 44% na mortalidade por câncer de próstata no grupo rastreado. O número necessário para rastrear foi de 293 e o número necessário para diagnóstico foi de apenas 12.

Considerando-se ainda que 42,1% dos homens diagnosticados com câncer de próstata foram mantidos inicialmente em active surveillance, apenas 7 homens teriam que ser imediatamente tratados para se prevenir um óbito por câncer de próstata(13).

A figura 4 ilustra o curto seguimento do PLCO e ERSPC para a análise da história natural do câncer de próstata em relação ao estudo de Goteborg.

COMPARANDO O PSA A OUTROS EXAMES DE RASTREAMENTO

Considerando-se os dados apresentados pelo estudo de Goteborg, o rastreamento do câncer de próstata com o PSA seria mais benéfico que a mamografia indicada às mulheres ou a pesquisa de sangue oculto nas fezes indicada à população geral, apresentando um número necessário para rastrear inferior com uma redução do risco relativo maior – Tabela 2(13).

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

Exame de rastreamento	NNR	RR	Seguimento (anos)
Mamografia (60-69 anos)	377	0,68	11 a 20
Mamografia (50-59 anos) (Grau B: 50-74 anos)	1339	0,86	11 a 20
Sangue oculto nas fezes (Grau B: 50-75 anos)	1173	0,84	7,8 a 13
PSA (Goteborg)	293	0,56	14

NNR = número necessário para rastrear; RR = risco relativo

Tabela 2. Comparação entre os exames para rastreamento de câncer de mama, cólon e próstata.

O “paradoxo” da USPSTF

Em maio de 2012 a “United States Preventive Services Task Force” (USPSTF) se pronunciou contra o rastreamento do câncer de próstata com o PSA (grau de recomendação D). Entretanto, a USPSTF considerou fortemente os resultados do PLCO, estudo com muitos vieses, e ignorou por completo os estudos epidemiológicos existentes. Também não considerou a tendência da mortalidade do câncer de próstata nos Estados Unidos ou em outro lugar, assim como fatores de risco, os quais sabidamente diminuem o “overdiagnosis”.

Além do mais, foi ignorado o fato de a vigilância ativa sabidamente diminuir o “overtreatment”(14). Nota-se que conclusões definitivas foram baseadas em dados incompletos (estudos com curto seguimento), em taxas de mortalidade geral (e não câncer específica), a partir da combinação de estudos incomparáveis, pois foram desenhados para avaliar diferentes desfechos (PCLO e ERSPC), e numa super-estimação do risco da mortalidade da Prostatectomia radical (a USPSTF considerou a taxa de mortalidade peri-operatória em 30 dias em 0.5% - dados do Medicare de 1991 a 1994)(15).

Assim, as recomendações da USPSTF devem ser interpretadas com muito cuidado. Isso comprova-se no posicionamento de diversas sociedades contra a USPSTF e na pronta resposta da legislação de New Jersey nos Estados Unidos que garantiu ampla cobertura ao PSA.

Além disso, associação de médico americanos também demonstrou sua preocupação, cobrando a presença de especialistas no “board” da USPSTF e não apenas epidemiologistas e generalistas.

COMO OTIMIZAR O RASTREAMENTO

Embora os resultados do ERSPC e do estudo de Goteborg mostrem que o rastreamento do câncer de próstata em um grupo selecionado de homens reduza a mortalidade câncer específica, não há dúvida que o rastreamento indiscriminado pode aumentar o “overdiagnosis” e o “overtreatment”. O rastreamento em populações de alto risco, baseadas em um PSA de base aos 40-50 anos, idade, etnia, comorbidades, volume da próstata e/ou biópsia prévia da próstata do paciente parece ser uma boa opção na diminuição do overdiagnosis(16).

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

Antenor et al(17) demonstraram que pacientes com PSA basal, realizado entre 40 e 49 anos, superior a 0,7 ng/mL possuem um risco de câncer de próstata 22 vezes maior em relação a homens com PSA inferior a este valor.

Deste modo, pacientes com PSA basal abaixo da mediana para a idade aos 40 anos poderiam ser rastreados com menor frequência afim de diminuir o "overdiagnosis"; de acordo com o guideline da EAU, por exemplo, um novo rastreamento poderia ser oferecido somente em 8 anos para homens com PSA inicial menor que 1,0 ng/mL.

Enquanto o rastreamento de populações de risco pode diminuir o overdiagnosis, o overtreatment pode ser reduzido através de uma adoção mais ampla do "active surveillance".

Como demonstrado pelo estudo de Goteborg(13), mais de 40% dos homens inicialmente diagnosticados com câncer de próstata podem ser mantidos em active surveillance, tornando necessário tratar imediatamente apenas 7 indivíduos para se prevenir um caso de óbito por câncer de próstata.

RECOMENDAÇÕES DA EAU

A associação europeia de urologia (EAU) revisou recentemente seus guidelines e emitiu suas considerações sobre o rastreamento baseado em PSA.

A entidade afirma que não há dúvidas que detecção precoce do câncer de próstata diminui sua mortalidade.

Também afirma que o rastreamento diminui o risco do diagnóstico e desenvolvimento de doença avançada ou metastática, como demonstrado por estudos epidemiológicos e clínicos randomizados já discutidos.

A EAU recomenda um PSA basal aos 40-45 anos. Este é importante na estratificação do risco individual, uma vez que valores basais mais elevados (>0,7 ng/mL por exemplo) estão associados a um risco muito maior de desenvolvimento da doença ao longo da vida.

Recomenda também que o intervalo de rastreamento deva ser adaptado de acordo com o PSA basal, pois homens com PSA basal baixo (<1,0 ng/mL por exemplo) não se beneficiam de rastreamento tão frequente.

Ainda assim, a EAU indica o PSA para todos os homens com expectativa de vida superior a 10 anos, independente da idade; a expectativa de vida parece ser um melhor fator para determinar os benefícios do rastreamento do que a idade isoladamente.

Por fim, a entidade conclui que no futuro novas ferramentas para predição do risco clínico devam ser integradas ao processo de decisão compartilhado, onde a opção por realizar o rastreamento com PSA deva ser contrabalanceada aos riscos de overdiagnosis e overtreatment.

Cabe lembrar que o rastreamento de grupos de risco e o active surveillance em casos de baixo risco são medidas que impactam claramente nas taxas de overdiagnosis e overtreatment.

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

A tabela 3 sumariza todos as recomendações da EAU(18).

-
- 1 A detecção precoce do câncer de próstata diminui a mortalidade
 - 2 A detecção precoce do câncer de próstata diminui o risco do diagnóstico e desenvolvimento de doença avançada ou metastática
 - 3 Um PSA basal deve ser obtido entre os 40 e 45 anos
 - 4 O intervalo de rastreamento deve ser adaptado de acordo com o PSA basal
 - 5 O rastreamento do câncer de próstata com o PSA deve ser oferecido a homens com expectativa de vida > 10 anos
 - 6 No futuro, ferramentas multivariáveis para predição do risco clínico devem ser integradas ao processo de decisão compartilhado
-

Tabela 3. Recomendações da Associação Européia de Urologia para a detecção precoce do câncer de próstata.

CONCLUSÕES

Os resultados dos estudos clínicos randomizados que demonstram redução da mortalidade com o rastreamento com PSA devem ser contrabalanceados com o risco de “overdiagnosis” e “overtreatment”.

A incorporação de novas ferramentas ao rastreamento, o aconselhamento adequado e a correta estratificação de risco do câncer de próstata são necessários.

Neste contexto, um PSA basal pode ser útil. Um decisão compartilhada entre paciente e médico, discutindo as vantagens e desvantagens da realização de um exame de PSA precoce deve ser incorporada a prática clínica.

REFERÊNCIAS

- [1] Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ et al. Screening for prostate Cancer: the current evidence and guidelines controversy. *The Canadian journal of urology*. 2011; 18: 5875-83.
- [2] Djavan B. Screening for prostate Cancer: practical analysis of the ERSPC [corrected] and PLCO trials. *European urology*. 2011; 59: 365-9.
- [3] Collin SM, Martín RM, Metcalfe C et al. Prostate-Cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *The lancet oncology*. 2008; 9: 445-52.
- [4] Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate Cancer mortality decline. *Cancer causes & control : CCC*. 2008; 19: 175-81.
- [5] La Rochelle J, Amling CL. Prostate Cancer screening: what we have learned from the PLCO and ERSPC trials. *Current urology reports*. 2010; 11: 198-201.
- [6] Crawford ED, Petrylak D. Castration-resistant prostate Cancer: descriptive yet pejorative? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28: e408.
- [7] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd et al. Prostate Cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104: 125-32.
- [8] Loeb S, Vonesh EF, Metter EJ, Carter HB, Gann PH, Catalona WJ. What is the true number needed to screen and treat to save a life with prostate-specific antigen testing? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29: 464-7.
- [9] Zappa M, Puliti D, Hugosson J et al. A Different Method of Evaluation of the ERSPC Trial Confirms That Prostate-specific Antigen Testing Has a Significant Impact on Prostate Cancer Mortality. *European urology*. 2014.
- [10] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-Cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012; 366: 981-90.
- [11] Sox HC. Quality of life and guidelines for PSA screening. *The New England journal of medicine*. 2012; 367: 669-71.
- [12] Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ et al. Prostate-specific Antigen-Based Prostate Cancer Screening: Reduction of Prostate Cancer Mortality After Correction for Nonattendance and Contamination in the Rotterdam Section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. 2014; 65: 329-36.
- [13] Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-Cancer screening trial. *The lancet oncology*. 2010; 11: 725-32.
- [14] Kwiatkowski M, Klotz L, Hugosson J, Recker F. Comment on the US Preventive Services Task Force's draft recommendation on screening for prostate Cancer. *European urology*. 2012; 61: 851-4.
- [15] Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M et al. Prostate Cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 2581-4.
- [16] Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, Roobol MJ, Schroder FH, Vickers AJ. Risk-based prostate Cancer screening. *European urology*. 2012; 61: 652-61.
- [17] Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate Cancer detection in a longitudinal screening study. *The Journal of urology*. 2004; 172: 90-3.
- [18] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *European urology*. 2014; 65: 124-37.

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

Figura 1. A. Mortalidade por câncer de próstata ajustada pela idade nos Estados Unidos e Reino Unido. B. Mortes por câncer de próstata nos Estados Unidos com e sem o PSA.

Figura 2. Re-análise do PLCO, avaliando doentes com mínima ou nenhuma comorbidade, evidenciando queda da mortalidade com o PSA.

Figura 3. Diminuição do número de necessário para rastrear e número necessário para tratar em uma extensão do seguimento do ERSPC.

ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

Figura 4. Mortalidade por câncer de próstata com e sem rastreamento com PSA no estudo de Goteborg, evidenciando o curto seguimento do PLCO e ERSPC.

Tabela 2. Comparação entre os exames para rastreamento de câncer de mama, cólon e próstata.

ANEXO 2

PSA ELEVADO CON BIOPSIA DE PROSTATA NEGATIVA: QUE HACER?

Dr. Matías Mancebo

Dr. Levin Martínez

Todos tenemos pacientes con sospecha de Cáncer de Próstata (CP) cuya biopsia resulta negativa para cáncer.

Estos pacientes pueden no regresar a la consulta y entonces no tenemos más problemas, pueden no preocuparse por su posible diagnóstico de CP, esos pacientes tampoco generan situaciones problemáticas.

Pero están los pacientes que se preocupan por un eventual CP, concurren reiteradamente al consultorio, consultan en internet, solicitan segundas y terceras opiniones a colegas..., en fin, es para estos pacientes que intentaremos definir qué hacer en esta situación.

Y la primera pregunta que debemos hacernos en estos casos, es si debemos rebiopsiar inmediatamente a todos estos pacientes.

En una serie recientemente publicada, con una cohorte de 2000 pacientes con biopsias iniciales negativas, seguidos por más de 10 años, mostró que las probabilidades globales de diagnosticar un CP en una segunda biopsia es de aproximadamente un 10% y la mayoría serán CP no agresivos (BJU Int may 2013).

Frente a estos datos, a nuestro entender, la edad del paciente ya implica un límite importante para indicar la rebiopsia, pues vamos probablemente a diagnosticar mayormente CP que no comprometerán la sobrevida del paciente pero si pueden afectar su calidad de vida.

Pero si estamos frente a un paciente con una expectativa de vida mayor de 10-15 años, en el cual quizás investigar un CP puede afectar favorablemente su sobrevida, que hacemos?, re-biopsiamos en forma sistemática o solicitamos otros estudios paraclínicos y biopsiamos en consecuencia?

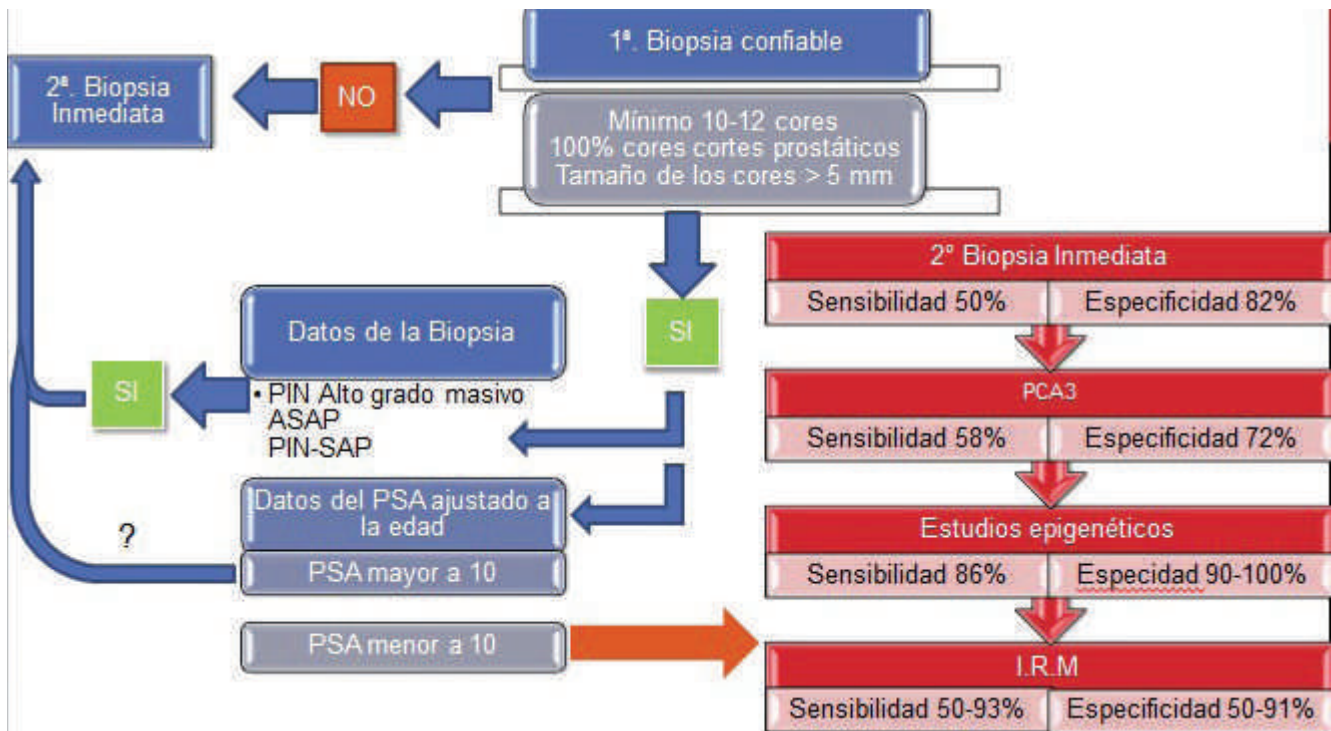
Un meta-análisis con 11.997 pacientes publicado en 2013 muestra una cierta ventaja en la posibilidad diagnóstica de un CP en las re-biopsias por saturación respecto a las biopsias dirigidas por estudios.

También en este meta-análisis, la mayoría de los CP diagnosticados en esta circunstancia son de bajo potencial maligno.

Debemos recordar que la re-biopsia por saturación es el examen más invasivo y con potenciales complicaciones (hematuria, hemospermia, infección urinaria, adenomitis, sepsis).

Cuál es el escenario entonces si decidimos rebiopsiar a nuestros pacientes?

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA



Conceptualmente tenemos las 4 opciones ilustradas en la Figura 1 y como veremos, las sensibilidades y especificidades de los métodos son comparables.

Entonces, como elegir la opción?? Intentaremos desarrollar los pros y contras de cada opción, basados en los aportes de la literatura en cada área.

SEGUNDA BIOPSIA INMEDIATA

La opción quizás más fácil y disponible en nuestro medio sea la re-biopsia inmediata.

Que probabilidades tenemos de diagnosticar un CP en la segunda biopsia? en un estudio retrospectivo de 113 pacientes con PBP negativa y PSA > 12, seguidos en la evolución, la detección de CP en la segunda biopsia fue de 16% y la detección global de CP con biopsias reiteradas (entre 1 y 4 biopsias) fue de 20% (Folia Med.,54(2), 2012).

Cifras similares publica el ERSPC (12% de diagnóstico en la segunda biopsia y 24,6% de detección global) y un estudio retrospectivo de la Cleveland Clinic sobre 749 pacientes (12% en la segunda biopsia y 24% en global) (BJU Int 110(7), 2012) (BJU Int 110(7), 2012).

El primer dato entonces que debemos recordar es: solo 1 de cada 5-6 pacientes que re-biopsiemos, mostrará un CP.

Que tipo de tumor diagnosticaremos en estas biopsias? Los estudios recientemente mencionados, muestran también que 20-30% de los CP diagnosticados serán tumores potencialmente agresivos.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

El segundo dato entonces a recordar es que: 70-80% de los CP diagnosticados en estas biopsias serán de baja agresividad, es decir es probable que sean candidatos a Vigilancia Activa.

Un meta-análisis entre 1995 y 2011, encuentra evidencia de indicación de rebiopsia inmediata en pacientes con PSA elevado persistente luego de la biopsia y/o biopsia previa con PIN de alto grado multifocal o ASAP, confirmando las características antes mencionadas de los tumores diagnosticados en estas biopsias (Urol Int 89(2), 2012)

El valor del PSA luego de la primer biopsia, tiene implicancia diagnóstica? un estudio de cohorte de 618 pacientes con biopsias previas negativas, que fueron estratificados según el valor del PSA en la evolución, mostró que con PSA en ascenso la rebiopsia diagnosticó CP en 20% de los casos, con PSA estable en 8% y en pacientes con PSA que desciende, el índice de detección de CP fue 0% . (Korean J Urol 53, 2012).

Es decir que los pacientes que tienen un PSA en ascenso luego de la primera biopsia, son los que probablemente tengan un 20% de probabilidades de presentar CP en la rebiopsia.

La presencia de prostatitis en la primer biopsia, disminuye el riesgo de CP en la rebiopsia?, una cohorte de 293 pacientes proveniente del estudio epidemiológico Finnish, estudiados en este sentido, evidenció que la presencia de elementos inflamatorios en la biopsia, se acompaña de una menor probabilidad de diagnosticar CP en biopsias sucesivas (BJU Int, 2013).

En suma: Si indicamos re-biopsia inmediata a los pacientes con sospecha de CP y biopsia negativa, en 1 de cada 5 pacientes diagnosticaremos un CP y de estos tumores, 1 de cada 3 serán potencialmente agresivos.

Si el PSA se mantiene estable o disminuye y si hay elementos inflamatorios en la biopsia, las probabilidades de diagnosticar CP son aún menores.

RESONANCIA MAGNETICA

Lo primero es definir que tipo de RM debemos realizar en estos pacientes, en este sentido, en equipos 1,5T es conveniente el uso de bobina endorrectal, mientras que en equipos 3T la misma no sería necesaria (Clin Cáncer Res 16, 2010).

Esta RM debe incluir Secuencia Dinámica, Difusión y Espectroscopía.

RM Dinámica:

La secuencia dinámica con contraste permite valorar la vascularización de los tumores, siendo esta una forma indirecta de medir la angiogénesis tumoral.

El patrón mas confiable para el diagnóstico de neoplasia es una pendiente de captación elevada con un lavado rápido del contraste (Radiology 248, 2008).

RM Difusión:

Esta secuencia valora el movimiento de H₂O a través de la membrana celular al intersticio, en el tejido neoplásico, debido a una mayor densidad celular, una distorsión del espacio extracelular, una

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

destrucción de la integridad de la membrana basal y desorganización glandular, existe una mayor dificultad en la difusión de H₂O a través de la membrana basal.

La baja movilidad de las moléculas de H₂O (tejido neoplásico) se refleja como alta señal en la RM y las moléculas con gran movilidad (tejido normal) muestran pérdida de señal, en base a esto, se calcula el CDA (coeficiente de difusión aparente). Un CDA < 1,2 es indicativo de neoplasia (Magn Reson Med 46, 2001).

RM Espectroscopía:

Esta secuencia se basa en el metabolismo celular del CP, es sabido que las cifras bajas de citrato y altas de colina sugieren neoplasia. (Magn Reson Med 46, 2001).

La sumatoria de las 3 secuencias analizadas, mejora la detección del CP por RM (Prostate Cancer Dis, 13, 2010).

Las lesiones sospechosas de neoplasia en la RM, tienen aproximadamente un 60-70% de probabilidades de ser malignas en la biopsia, Haffner y Park encuentran un 63% de positividad para estas lesiones en un grupo de 599 pacientes analizados y Hambrock y Labanaris un 69%, de estas lesiones, entre 45 y 80% , según distintas series, serán CP significativos y el riesgo de error diagnóstico de un CP significativo por RM solamente un 2%. (BJU Int 108, 2011) (AJR AM Roentgenol 197, 2010) (J Urol 183, 2010) (Prost Dis 13, 2010) (Eur Urol 63, 2013).

Si la RM muestra un elemento de riesgo de neoplasia, alrededor del 70% de esas lesiones serán malignas en la biopsia, pero si todos los elementos de riesgo están presentes, la posibilidad de que la biopsia sea maligna es de 96% (J Urol 186, 2011).

Por lo tanto, si solicitamos una RM Multiparamétrica, 1 de cada 2 biopsias serán positivas para cáncer y 1 de cada 2 Cánceres diagnosticados, será significativo.

Esto constituye a nuestro entender, una de las mayores ventajas de la RM frente a la re biopsia sistemática: es un procedimiento no invasivo que tiene más probabilidades de diagnosticar los tumores clínicamente significativos, disminuyendo así el sobrediagnóstico de CP.

Reconocemos las dificultades prácticas de trasladar los datos de la RM a la Ecografía Transrectal para la biopsia, ya que si bien existe software para ello, no están disponibles en nuestro medio.

En suma: La RM Multiparamétrica permitirá diagnosticar CP en 1 de cada 2 pacientes con lesiones sospechosas por resonancia y de estos tumores, la mitad serán clínicamente significativos.

PCA 3

La mayor ventaja de este método es su alto valor predictivo negativo (VPN), si sumamos a esto, su fácil realización, vemos que es un elemento diagnóstico a considerar en estos pacientes.

Marcks y cols encontraron en su serie de 226 pacientes una clara superioridad del PCA3 respecto

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

al PSA para el diagnóstico de CP en re-biopsias, con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 72% (Urology 69, 2011). Dos estudios multicéntricos de EEUU y Europa convalidan estos resultados (Eur Urol 54, 2008) (J Urol 178, 2008).

Un estudio multicéntrico con 14 centros de EEUU incluyendo 495 pacientes, diseñado para evaluar el VPN del PCA3, encontró un VPN de 90% para re-biopsias (J Urol 189, 2013).

Una de las dificultades de este estudio, es la baja cantidad de estudios de calidad para recomendar su uso rutinario en la práctica clínica diaria, 2 meta-análisis confirman esto (Pub-Med 1999-2011).

Es evidente que si lográramos reproducir los VPN de algunos trabajos, evitaríamos muchas biopsias innecesarias en este grupo de pacientes.

A modo de ejemplo, si usamos el Nomograma de Chun con un caso clínico de un paciente de 60 años, con PSA de 8 ng/ml, tacto normal, próstata de 40 gr y biopsia negativa, las probabilidades de diagnosticar un CP en una re-biopsia son 3 veces mayores si su PCA3 es patológico (Eur Urol 56, 2009)

En suma: Un paciente con PCA3 normal, puede vigilarse sin necesidad de re-biopsiarse, con un margen de seguridad del 90%.

ESTUDIOS EPIGENÉTICOS

El término epigenético, se refiere a cambios en la expresión del gen pero que no implican cambios en la secuencia del ADN o en su número de copias.

Los cambios epigenéticos en las células madres, quizás sean el primer paso en la génesis del cáncer.

Conceptualmente, estos cambios del ADN celular permiten suponer con una seguridad cercana al 100% que existe un CP en estos pacientes.

El gen GSTP1, asociado a la hipermetilación (fenómeno observado en el tejido neoplásico pero no en el tejido sano), es el más estudiado.

Otros genes son: APC, PTKS2, HDRI, H3Ac, H3K9me2, miR-141. (British Journal of Cancer, 100, 2009).

El estudio más importante publicado en este tema es MATLOC, este estudio europeo fue diseñado para valorar fundamentalmente el VPN, es decir para evitar biopsias innecesarias.

Se incluyeron 498 pacientes con sospecha de CP y biopsias negativas, se realizó estudio de GSTP1, RASSF1 y 1PC con re-biopsia a los 30 meses. El VPN fue de 90% (J Urol 189, 2013)

En suma: Un paciente con estudios epigenéticos negativos, puede vigilarse sin necesidad de re-biopsiarse, con un margen de seguridad del 90%.

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

Repasemos entonces las ventajas y desventajas de los distintos métodos diagnósticos que podemos ofrecer a nuestros pacientes con sospecha de CP y biopsia inicial negativa cuando tienen una expectativa de vida mayor a 10-15 años y preocupados por su posible neoplasma.

RE-BIOPSIAS INMEDIATAS

RE BIOPSIA INMEDIATA	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Más efectiva para diagnosticar CP que las biopsias en la evolución	Procedimiento más invasivo
Evita estudios que luego terminan en re-biopsia	Limitaciones en próstatas > 60gr
Universalmente disponible	Diagnostica un 70% de CP no agresivos

RESONANCIA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA

RNM	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Útil en tumores de ZP y ZC	Dificultad para trasladar datos a la eco trans rectal
VPP > 90% frente a alta sospecha	VPN muy variable (60-100%)
Diagnostica 50% CP significativos	Diferencias inter-observador importantes
Eficiencia superior de las biopsias guiadas por RM respecto a las eco-guiadas (70% vs 40%)	Pocos Estudios de Calidad A
Poco probable diagnosticar CP insignificante	15% con RM normal pueden tener CP en rebiopsia. Pero solo 2-3% serán CP significativos

PCA 3

PCA 3	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
No invasivo y fácil de obtener	Costos inicialmente elevados
No se altera en infecciones, trauma, volumen prostático o uso de 5 ARI	Valor de referencia variable
VPN 90%	Pocos Estudios de Calidad A
Superior al PSA, PSA F y PDS D	Sus mejores resultados están asociados al estudio de otros genes lo que ↑ los costos

ESTUDIOS EPIGENÉTICOS

ESTUDIOS EPIGENÉTICOS	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
No invasivo, utiliza los cores de la biopsia previa	Falta de Ensayos Clínicos para recomendar su uso rutinario
La asociación de 3-4 marcadores tiene especificidad > 90% con VPN 90%	Acceso limitado y costos elevados

A modo de resumen, diríamos que básicamente el encare de los pacientes con sospecha de CP y biopsia inicial negativa, puede seguir dos caminos:

1) ser invasivos y simplificar el camino, en perjuicio de una mayor posibilidad de complicaciones vinculadas a las biopsias y al sobrediagnóstico de CP,

2) ser precavidos e invertir tiempo y dinero en exámenes que puedan resultar en menos invasividad y un mayor diagnóstico de CP significativos.

Esto debemos decidirlo en conjunto con nuestros pacientes y según la disponibilidad de estudios y recursos económicos.

ANEXO 3

PROSTATECTOMÍA RADICAL ABERTA EM CÂNCER DA PRÓSTATA

Miguel Srougi *

*** Professor Titular de Urologia, Faculdade de Medicina da USP**

Diretor da Divisão de Urologia, Hospital das Clínicas de São Paulo

A evolução dos pacientes com câncer da próstata é relativamente imprevisível, mas no cotidiano a maioria dos pacientes apresenta-se com doença de pequena ou média agressividade, felizmente, potencialmente curáveis.

Nesse sentido, pesquisa publicada pelo National Câncer Institute, dos Estados Unidos, concluiu que entre os casos de câncer da próstata descobertos em exames preventivos, 15% são portadores do tipo indolente; 60% têm doença agressiva, mas curável se tratada a tempo; e 25% apresentam lesões avançadas, de cura mais difícil quando se utiliza somente método único de tratamento.

Os tumores classificados como indolentes crescem muito lentamente e, por isto, muitos centros urológicos passaram a preconizar o não tratamento desses pacientes, pelo pequeno risco de morte pela doença.

Nesses casos são realizados exames periódicos ("vigilância ativa") e a orientação é mantida enquanto os exames se mantiverem estáveis.

Embora atraente, por eliminar os inconvenientes relacionados com o tratamento do câncer, essa estratégia tem três inconvenientes.

Quando acompanhados por 15 anos, o tratamento torna-se necessário em cerca de 55% dos casos, por sinais de piora da doença¹. Existe, também, de 10 a 20% de risco de agravamento imperceptível do câncer, com consequências negativas óbvias quando a situação é detectada².

Não menos importante, a maioria dos pacientes vive em estado de apreensão, por carregar em seu organismo uma doença maligna não tratada.

Os pacientes com tumores mais agressivos localizados dentro da glândula costumam ser tratados com cirurgia radical ou radioterapia (externa ou braquiterapia).

Apesar da polêmica entre os especialistas envolvendo a eficiência dessas duas técnicas, os dados mais recentes indicam que a cirurgia acompanha-se de maiores chances de cura nesses casos.

Dois estudos a respeito publicados em 2010 pelos Dr. Michael Zelefsky, do Memorial Sloan Câncer Center de Nova York (3) e pelo Dr. Matthew Cooperberg, da Universidade da Califórnia⁴, demonstraram que o risco de morte por câncer foi de 2,2 a 3 vezes maior em pacientes tratados com radioterapia, comparado aos tratados com cirurgia (fig. 1).

Um dos motivos para explicar tal diferença é que se o tumor estende-se para fora da próstata ou

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

reincide após a cirurgia inicial, pode-se recorrer com sucesso à radioterapia subsequente, que consolida a cura num número substancial de casos. Já nos casos de falha após tratamento inicial com radioterapia, as perspectivas para os pacientes tornam-se mais sombrias, já que a remoção cirúrgica subsequente da próstata é sempre complicada e, muitas vezes, impossível.

Além do sofrimento imposto pela sensação de finitude da vida, outras angústias assolam o espírito dos homens atingidos pelo câncer da próstata.

A Prostatectomia radical é acompanhada de impotência sexual em 70% dos indivíduos com 70 anos, em 35% dos pacientes com 65 anos e em 10 a 20% dos homens com menos de 55 anos (5).

Ademais, incontinência urinária surge em 3 a 35% dos casos, dependendo da experiência do cirurgião e da idade do paciente (6).

A radioterapia associa-se a iguais riscos de disfunção sexual e pode causar complicações intestinais e de bexiga em 15 a 35% dos casos tratados, algumas vezes mais devastadoras que o próprio câncer.

Reconhecendo a imperfeição dos atuais métodos de cirurgia e de radioterapia, pesquisadores lançaram-se a procura de procedimentos alternativos para dominar a o câncer da próstata.

Multiplicaram-se na prática médica um sem número de técnicas, entre as quais a crioterapia, a aplicação de ondas de ultrassom (HIFU), a administração local de laser e o uso de diferentes vacinas antitumorais.

Idealizados como métodos mais inócuos, esses procedimentos não tiveram sua eficiência comprovada de forma clara e, contrariamente ao esperado, podem se acompanhar de complicações sérias.

Por isso, devem ser considerados experimentais e desta forma apresentados eticamente aos pacientes.

Infelizmente, esse cuidado não tem sido seguido e alguns profissionais têm utilizado essas modalidades de tratamento, aproveitando-se da fragilidade e dos assombros que permeiam a mente dos pacientes atingidos pelo câncer da próstata.

Confirmando os sentimentos expressos pelo Dr. Willet Withmore, de Nova York, há cerca de 30 anos: "O tratamento atual do câncer da próstata pode não ser a melhor medicina, mas certamente pode se tornar um bom negócio" e, também, "Existem mais pessoas querendo ganhar dinheiro com o câncer da próstata do que morrendo pela doença".

De forma menos tendenciosa, mas talvez precoce, anunciou-se ao mundo o advento de uma nova técnica de Prostatectomia, "recheada de predicados e quase isenta de problemas": a Prostatectomia auxiliada por robô, executado com o expoente denominado Da Vinci.

Atribuiu-se a essa intervenção, realizada através de seis orifícios abdominais, diferentes méritos: ausência de incisão abdominal e, com isto, menor desconforto pós-operatório; melhor visão dos ór-

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

gãos abdominais e movimentos mais suaves dos instrumentos cirúrgicos, permitindo retirada mais segura do tumor e menor risco de lesão dos nervos e músculos situados em torno da próstata; em decorrência estria quase garantida de preservação da potência sexual e controle mais perfeito da urina.

Apesar do apelo irresistível dos procedimentos de alta tecnologia médica e do marketing avassalador que envolveu o lançamento comercial do robô Da Vinci, a técnica tem suscitado algumas questões ainda mal respondidas.

O aprendizado da cirurgia robótica é demorado e beira os limites do aceitável eticamente (tabela), já que a proficiência do operador só é atingida após 250-300 intervenções (7).

Até que se atinja esse patamar, as cirurgias podem demorar 4-5 horas, às vezes até 8-9 horas e são envolvidas por complicações frequentes, à vezes graves e, mesmo, fatais.

Apenas como referência, estudo realizado em nosso meio pelo Dr Fernando Saito, da Universidade de São Paulo, demonstrou que na Prostatectomia aberta o cirurgião adquire plena habilidade técnica após a realização de apenas 40 intervenções.

Sobre essa questão, vale ainda lembrar as palavras do Dr Jim Hu, chefe do Setor de Cirurgia Robótica da Universidade de Harvard: "Agora que realizei mais de 1.000 cirurgias robóticas, posso dizer que os resultados inferiores observados nacionalmente com esse método e demonstrados em nossa publicação, decorrem principalmente da adoção intempestiva e sem controle de uma nova técnica, que na ausência de completa transparência em termos de treinamento e experiência dos cirurgiões, cria riscos ocultos para os homens com câncer da próstata"(8).

Por não indicar os problemas relacionados com a curva de aprendizado da cirurgia robótica assistida, a empresa que produz o robô está agora sendo seguidamente processada nos EUA e numerosas firmas da advocacia oferecem seus préstimos na internet, incluindo algumas com sites emblemáticos, como www.badroboticsurgery!

Outra limitação limita o emprego disseminado da Prostatectomia robótica: seu elevado custo de aquisição e de manutenção, da ordem, respectivamente, de U\$ 3 milhões e de mais de U\$ 300 mil dólares anuais, valores utópicos para um país carente de recursos e de prioridade para a saúde como é o Brasil.

A introdução recente dessa técnica não permitiu, até hoje, definir se os índices de cura do câncer são equivalentes aos resultados consistentes obtidos com a intervenção convencional.

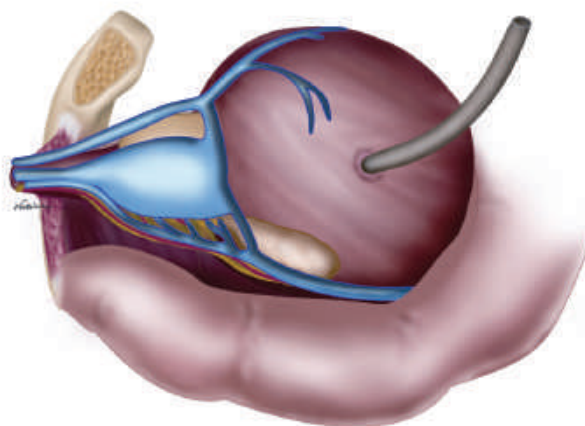
Definitivamente, e ao contrario da cirurgia aberta, a técnica robótica acompanha-se de remoção incompleta do tumor em pacientes obesos, com próstatas grandes ou já submetidos a cirurgias locais prévias.

Nos demais casos é provável que as duas técnicas de Prostatectomia sejam igualmente eficientes na erradicação da doença.

A ideia de maior preservação das funções sexual e urinária com a intervenção robótica também se mostrou falaciosa (fig.2).

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

As três melhores pesquisas comparando as técnicas robótica e aberta demonstraram que essas complicações ocorrem com a mesma frequência com ambos os métodos^{9,10}.



Ademais, num encontro realizado recentemente em Pasadena, EUA, conclui-se, consensualmente, que os resultados da Prostatectomia relacionam-se essencialmente com a experiência do operador e não com a técnica empregada⁹.

Essa ideia vale para as chances de cura, número de acidentes intra e pós-operatórios e riscos de impotência sexual ou de incontinência urinária.

Ademais, numa pesquisa publicada pelo reputado Dr. Vipul Patel, da Flórida, complexos raciocínios matemáticos indicaram que 89,8% dos pacientes estavam potentes um ano após a Prostatectomia robótica¹¹.

Refazendo os cálculos, observei que apenas 298 (ou 47,6%) de 626 pacientes com potência sexual prévia normal preservaram este estado após a intervenção, números longe de serem superiores aos observados com as intervenções abertas.

Esses dados explicam observações feitas pelo grupo do Dr. Florian Schroeck, da Universidade de Duke¹², nos Estados Unidos.

Entrevistando pacientes submetidos à Prostatectomia radical, constataram que o número de indivíduos que lamentavam a escolha da técnica robótica foi quatro vezes maior do que aqueles que optaram pela cirurgia aberta, principalmente porque os proponentes da técnica robótica criaram nos pacientes expectativas irreais a respeito das vantagens desse método.

Em resumo, gostaria de re-enfatizar o conceito emergente e consensual entre os especialistas: o sucesso na execução da Prostatectomia radical está ligado, principalmente, ao volume de casos operados pelo cirurgião e menos ao método utilizado.

Interpretada de outra forma, prevalece a ideia de que mais importante do que a técnica escolhida é o técnico envolvido. Além da menor frequência de disfunção sexual e de incontinência urinária entre os cirurgiões experientes, esse conceito fica claro quando analisamos a necessidade de transfusões sanguíneas nos doentes submetidos à Prostatectomia.

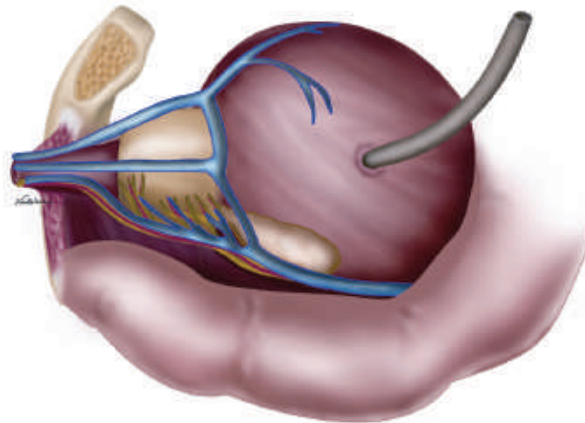
CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

No sentido de se obter resultados mais favoráveis com a técnica de Prostatectomia aberta, existem alguns detalhes técnicos que não devem ser olvidados:

1) O sistema venoso profundo peri-prostático apresenta variações e nem sempre existe apenas um tronco principal anterior mediano, referido como veia dorsal profunda do pênis.

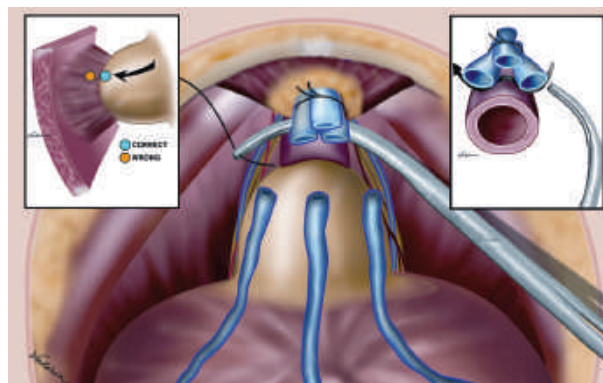
Em muitos pacientes encontramos várias veias colaterais, às vezes formando lagos venosos laterais (fig. 3), que precisam ser reconhecidas e controladas cuidadosamente, para se evitar sangramentos profusos e maior dificuldade para se preservar os feixes vasculonervosos cavernosos.

2) O controle do tronco principal do complexo venoso dorsal profundo do pênis é realizado com segurança utilizando-se "clamp" curvo. A passagem desse "clamp" deve ser realizada com



dois cuidados - mais superficial e mais proximal, o que reduz os riscos de lesão do complexo esfinteriano distal da uretra (fig. 4).

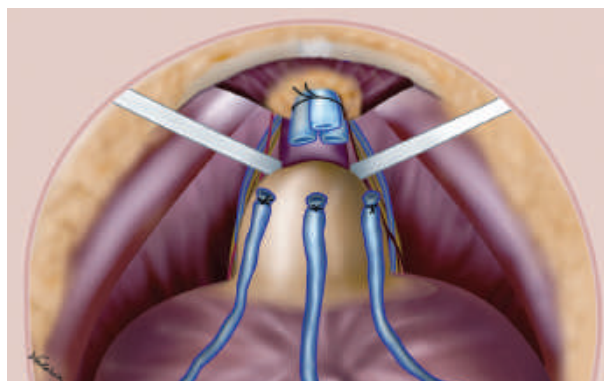
3) De modo a se evitar lesão dos feixes nervosos cavernosos que passam aderidos a uretra, ao nível da junção vesicoprostática, é sempre interessante separar esses nervos da uretra com



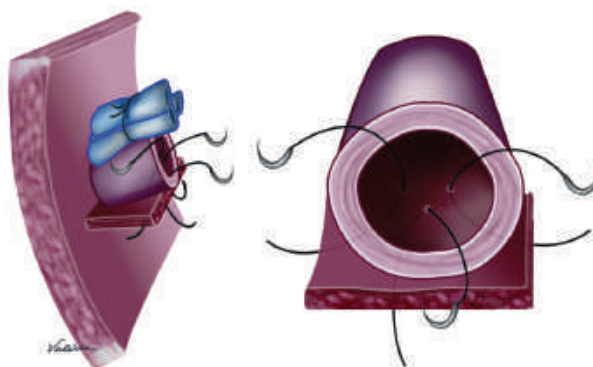
pinça de Crawford delicada e aplicar uma fita cardíaca fina em torno da uretra, de modo que a transecção desta última possa ser executada com mais segurança e menos risco de lesão dos feixes nervosos (fig.5).

4) Ao se realizar a anastomose vésico-uretral, devem ser aplicados pontos envolvendo espessamente a uretra na sua margem posterior (fig. 6).

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA



Esse cuidado dá grande resistência à anastomose, reduz as chances de vazamento local de urina e, com isto, diminui os riscos de esclerose de colo e mantém o segmento uretral próxima



longo, o que contribui para a restauração mais rápida da continência urinária.

Para terminar e referindo-me ao grande interesse gerado pela cirurgia robótica assistida e ao fascínio com que muitos pacientes se entregam às novidades em medicina, gostaria de lembrar a história mitológica de Dedalus e seu filho Ícarus.

Aprisionados num labirinto pelo rei Minos, conseguiram escapar pela habilidade do pai, que construiu dois pares de asas, juntando penas e cera.

Inebriado com o poder de voar, Ícarus deslumbrou-se com a beleza do sol e voou em sua direção.

A cera de suas asas rapidamente derreteu e Ícaro projetou-se contra o mar, dele restando somente penas na superfície da água.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. *Curr Treat Options Oncol* 2013, 14:97.
2. Dall'Era MA et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012, 62:976.
3. Zelefsky MJ et al. Metastasis after radical prostatectomy and external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010, 28:1508.
4. Cooperberg MR et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010, 116:363.
5. Srougi M. *Prostata: Isto é com voce*. Ed. Publifolha, São Paulo, 2003.
6. Haab F et al., Urinary and sexual disorders following localized prostate cancer management. *Bull Cancer* 2010, 97:1537.
7. Barbash GI. New technology and health care costs—the case of robotic-assisted surgery. *New Engl J Med* 2010, 363:701.
8. Freire MP, Hu JC et al. Overcoming the learning curve for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2010, 37:37.
9. Montorsi F et al. Best practices in robot-assisted prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012, 62:368.
10. Barry MJ et al. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopy versus open retropubic radical prostatectomy among nationwide random sample Medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012, 30:513.

11. Patel VR et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 2011, 59:702.
12. Schroeck FR et al. Satisfaction and regret after retropubic open or robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 2008, 54:785.

ANEXO 4

PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA

Dr Rodrigo Quintela

**Serviço de laparoscopia Urológica do Hospital dos Servidores do estado de Minas Gerais
(IPSEMG) Belo Horizonte – Brasil**

Alem dos benefícios do menor trauma cirúrgico, a principal vantagem que a técnica de Prostatectomia Radical Laparoscópica (PRL) trouxe em relação a Prostatectomia Radical Aberta (PRA) é a melhor visualização das estruturas anatômicas decorrente do detalhamento da imagem e do menor sangramento ocasionado pela pressão abdominal positiva.

A consequência direta deste fato é um ganho na preservação das estruturas periprostáticas e uma melhor qualidade da anastomose uretro-vesical.

A qualidade da anastomose uretro-vesical é o fator que mais impacto traz na qualidade de vida dos pacientes no pós-operatório.

Apesar de oferecer vantagens em relação à técnica aberta, a PRL não foi amplamente disseminada.

A dificuldade do aprendizado é o principal entrave a esta disseminação. Por se tratar de uma técnica que exige não apenas exérese mas também reconstrução, o aprendizado da PRL não é um desafio simples, sobretudo pela necessidade de realização de sutura laparoscópica.

No entanto, passados pouco mais de 15 anos de seu desenvolvimento é uma técnica estabelecida e padronizada em vários centros em todo o mundo.

A incorporação da técnica de Prostatectomia laparoscópica apesar de exigir um esforço para ser alcançada, é o fator mais significativo para a transformação e amadurecimento do urologista para os novos desafios das cirurgias minimamente invasivas urológicas.

A frequência da realização da Prostatectomia e a complexidade técnica exigida, permitem a aquisição de habilidades que capacitam o cirurgião para a realização por via laparoscópica de qualquer outra cirurgia complexa.

Esta dificuldade em aprender Prostatectomia laparoscópica é um problema amplificado neste momento de transição para um novo modus operandi.

Para a geração de cirurgiões estabelecidos em cirurgias abertas, sem disponibilidade ou disposição em aprender uma nova habilidade e sem preceptores capacitados a ensinar, aprender Prostatectomia radical parece um desafio inalcançável.

Ao contrário, para as novas gerações nascidas num mundo vídeo digital, e treinadas desde o princípio em cirurgias endoscópicas, aprender Prostatectomia laparoscópica não representa um desafio maior que aprender qualquer outra cirurgia complexa aberta.

A experiência mostra que nos serviços que incorporaram a PRL como procedimento rotineiro, o

CAPITULO III - CÂNCER DE PRÓSTATA

aprendizado desta pelos novos cirurgiões apresenta o mesmo grau de dificuldade e ocorre de maneira semelhante ao aprendizado da Prostatectomia aberta considerando os níveis individuais de aptidão.

A Prostatectomia robótica (PRR) apareceu anunciando o fim da Prostatectomia radical laparoscópica, como uma evolução natural desta técnica, melhorada pelo suporte tecnológico.

No entanto o alto custo de aquisição e manutenção e o alto grau de dependência ao equipamento e ao fabricante, são os principais fatores limitantes para a disseminação da PRR.

A principal vantagem anunciada para o paciente, é a possibilidade de melhor preservação do feixe vaso-nervoso. O principal benefício é o conforto do cirurgião.

O aparecimento da robótica veio sobretudo favorecer a incorporação da técnica minimamente invasiva por aqueles cirurgiões que não se dispõem a aprender laparoscopia.

Para aqueles cirurgiões que já incorporaram a PRL no seu arsenal terapêutico a utilização da interface robótica representa um ganho principalmente de conforto.

Para aqueles que se disponibilizam a vencer a curva de aprendizado da PRL, a aquisição permanente das habilidades manuais possibilita a incorporação definitiva e independente de uma técnica cirúrgica minimamente invasiva, acessível, segura e aplicável a qualquer outra cirurgia urológica.

Para os pacientes a possibilidade de melhor preservação da potência sexual é o principal atrativo da PRR mas as expectativas criadas ainda tem sido proporcional às decepções observadas.

Assim como a televisão não acabou com o rádio, o aparecimento de novas tecnologias fortalece a cirurgia laparoscópica e reafirma o interesse desta como técnica básica, acessível a cirurgiões e pacientes, de qualquer condição social e econômica, e em qualquer tipo de serviço cirúrgico, dependente apenas de uma tecnologia simples e de capacidade humana.

A questão da disseminação ou do fim da PRL depende muito mais de fatores político-econômicos que de fatores técnicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

J Urol. 2007 Aug;178(2):478-82. Epub 2007 Jun 11.

A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience.

Rozet F, Jaffe J, Braud G, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, Vallancien G.

Source

Department of Urology, Institut Montsouris, Paris, France.

Int J Urol. 2013 Mar;20(3):312-21. doi: 10.1111/iju.12070. Epub 2013 Jan 14.

Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis.

Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, Ryan M.

Source

Health Technology Assessment, Health Information and Quality Authority, Dublin, Ireland.
pmoran@hiqa.ie

ANEXO 5

PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA ASISTIDA POR ROBOT

Dr. Arquímedes Rodríguez-Carlin, Dr. Octavio A. Castillo
Unidad de Urología y Centro de Cirugía Robótica, Clínica INDISA
Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello,
Santiago, Chile.

El cáncer de próstata (CaP) constituye la patología maligna de mayor frecuencia en el hombre, con 241.740 nuevos casos en USA en el año 2012 y representa la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón (1).

La prostatectomía radical (PR) ha demostrado ser un tratamiento eficaz del CaP localizado en pacientes con una expectativa de vida superior a 10 años. (2)

La introducción del antígeno prostático específico (APE) ha dado lugar a un cambio del estadio patológico y grado del CaP, favoreciendo la detección de la enfermedad localizada y en estadios precoces (3),(4).

Aún cuando la cirugía radical del cáncer de próstata fue descrita por Young hace más de 100 años⁵, no fue sino hasta inicios de los años 80, cuando la cirugía se convierte en un método más frecuente, luego de la descripción de una cirugía anatómica, con la introducción del concepto de preservación de las bandeletas neuro-vasculares, por Walsh (6).

Dado los buenos resultados obtenidos en términos del control del cáncer, Bianco et al introducen en el año 2005 el concepto de "trifecta" para reflejar los resultados en términos de control del cáncer (recurrencia bioquímica), mantención de la continencia urinaria y preservación de la función eréctil⁷. Más recientemente, y con el propósito de establecer un enfoque más integral sobre la comunicación de los resultados de la cirugía de próstata, Patel et al. proponen el término "pentafecta", agregando 2 elementos importantes como son la tasa de márgenes quirúrgicos positivos y las complicaciones peri-operatorias (8).

En la actualidad hay una discusión respecto de cual es el mejor método quirúrgico para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

En todos los centros alrededor del mundo, la técnica quirúrgica retrópubica de Walsh⁶ ha sido el procedimiento de elección, pero en las últimas décadas la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) comenzó a introducirse paulatinamente (9),(10),(11).

Su larga curva de aprendizaje ha influido negativamente en su aceptación general, aun cuando sigue siendo el método de elección en algunos centros urológicos del mundo (10-13).

Los sistemas robóticos se introdujeron paulatinamente en un intento de reducir la dificultad en la realización de procedimientos laparoscópicos complejos, en particular para los cirujanos sin experiencia laparoscópica (14).

El primer sistema, con la consola de un cirujano y telemanipuladores controlados de forma remota, fue desarrollado con fondos del Departamento de Defensa de EE.UU. en 1991 y posteriormente

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

pasó a ser llamado Stanford Research Institute (SRI) Green Telepresence Surgery System por Phil Green, PhD, un investigador del SRI (15),(16).

En 1995, Fredrick Moll licenció los derechos comerciales del SRI Green Telepresence Surgery System y fundó Intuitive Surgical Systems.

En el año 1997 se introdujo por primera vez el prototipo de la plataforma robótica maestro-esclavo da Vinci y fue aprobado para comercialización como el robot da Vinci por la FDA (Food and Drug Administration) en Julio del año 2000. El robot da Vinci incluye un sistema de obtención de imágenes tridimensionales, con una magnificación de hasta 12X.

Este sistema también incorpora la tecnología patentada Endowrist, que duplica la destreza del antebrazo y de la muñeca en el sitio de la operación del cirujano, proporcionando 7 rangos de movimiento (17).

La prostatectomía radical asistida por robot (PRAR) fue descrita en el año 2001¹⁸ y a ido paulatinamente ganando aceptación debido a la ventaja que proporciona en la transición desde la vía tradicional abierta, sin necesariamente haber tenido entrenamiento laparoscópico.

En EE.UU. <0,3% de todas las prostatectomías radicales (PR) fueron realizadas con asistencia robótica durante el año 2001. En el período 2008-2009, el 62% de todas las PR se realizaron con asistencia robótica (19).

En relación a sus resultados, varios estudios han mostrado que la RARP es comparable a la PR retropúbica abierta (PRA) en términos de resultados perioperatorios, siendo los resultados oncológicos a largo plazo el punto de referencia fundamental al evaluar la equivalencia (19)-(21).

Un estudio que incluye 19.462 pacientes sometidos a prostatectomía radical, muestra mejores resultados perioperatorios para la PRAR en comparación a la PRA, con una diferencia estadísticamente significativa.

Las tasas de complicaciones intraoperatorias fueron 0,4% y 1,0% ($p < 0,001$) para PRAR y PRA, respectivamente; de la misma manera las complicaciones postoperatorias fueron 9,3% y 11,1% ($p < 0,001$); las tasas de transfusión sanguínea 2,4% y 7,7% ($p < 0,001$) y la tasa de prolongación de estadía hospitalaria de 14.5% y 39.6% ($p < 0,001$), respectivamente (19).

En cuanto a los resultados funcionales, se ha descrito que la tasa promedio de recuperación de la continencia urinaria posterior a PRAR es de 87,8% y 91,8% a los 6 meses y 12 meses de seguimiento, respectivamente (22).

Se han realizado algunas modificaciones de la técnica quirúrgica para mejorar los resultados de continencia en la PRAR, como la sutura de suspensión periuretral²³, una reconstrucción posterior modificada²⁴ y la plicatura transversal para la reconstrucción del cuello vesical (25).

Estas modificaciones han mostrado tener mayores tasas de continencia precoz y mejores resultados en términos de disminución de la pérdida de orina y contractura del cuello vesical.

En cuanto a la preservación de la función eréctil, se han comunicado tasas de potencia a los 3, 6, 12, y 18 meses de 38,8%, 65,4%, 73,9% y 95%, respectivamente (22).

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

No hay dudas de que los resultados funcionales de la PRAR son comparables e incluso mejores a los de la PRA. Sin embargo, todavía no disponemos de resultados oncológicos a largo plazo.

Recientemente, Sukumar et al. comunicaron los resultados oncológicos a mediano plazo de una serie de 4803 pacientes con CaP localizado, tratados mediante PRAR.

La tasa de supervivencia libre de recurrencia bioquímica, supervivencia libre de metástasis y supervivencia cáncer específica, fue de 81%, 98,5% y 99,1%, respectivamente a 8 años de seguimiento.

Estos resultados demuestran que la PRAR proporciona un control oncológico eficaz a mediano plazo en pacientes con CaP localizado (26).

La tasa de márgenes quirúrgicos positivos (MQP) es uno de los resultados más importantes a evaluar después de la PRAR, ya que es un predictor independiente de recurrencia bioquímica, de recurrencia local y de metástasis a distancia (27).

También es una fuente de trastornos psicológicos y de temor a la recurrencia del cáncer en los pacientes tratados mediante PR (28).

En un estudio multi-institucional con más de 8.000 pacientes sometidos a PRAR, la tasa general de MQP fue 15.7%(29), la cual es comparable a la comunicada en PRA (7).

Se han descrito algunos cambios en la disección del ápex prostático con la finalidad de disminuir la tasa de MQP. Borin et al. describen una resección apical más agresiva (3-6 mm distal a la unión prostato-uretral), con el resultado de una menor tasa de MQP (17,6% vs 7,5%, $P = 0,003$)³⁰. Otros autores proponen una técnica de disección apical sincrónica con la visualización circunferencial del ápice y de la uretra (31).

Varios investigadores han descrito que la curva de aprendizaje de la PRAR puede afectar la tasa de MQP. En la evaluación de 500 casos consecutivos realizados por un solo cirujano, Patel et al. demostraron que la tasa de MQP se redujo de 13% a 8% en los últimos 100 casos (32).

Atug et al. comunicaron una disminución en las tasas de MQP después de comparar tres grupos consecutivos de pacientes y sugirió una curva de aprendizaje de 30 casos (33).

Dos estudios comparativos prospectivos, no aleatorizados, muestran que las tasas de MQP fue mayor en los pacientes que se habían sometido a PRR en comparación con la PRAR (20-23% versus 9-16.7%, respectivamente) (34),(35).

Recién en el año 2014 se han comunicado los resultados de un estudio multi-institucional, que incluye a 22393 pacientes con diagnóstico de CaP, tratados mediante PR entre enero de 2000 y octubre de 2011. Las instituciones participantes proporcionaron el estado de los márgenes quirúrgicos de 9778 PRA, 4918 PRL y 7697 PRAR.

Los resultados fueron tasas de MQP más bajas para PRAR (13,8%), tasas intermedias para PRL (16,3%) y tasas más altas para PRA (22,8%) (36).

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

El sesgo más importante en este estudio es que la tecnología robótica se encuentra limitada a solo algunos centros urológicos y de mayor volumen quirúrgico.

Aunque no está definido el número exacto de PRAR que se deben realizar para completar la curva de aprendizaje, 20 procedimientos parece un límite razonable para llevar a cabo este tipo de cirugía, con tiempos quirúrgicos y tasas de complicaciones aceptables.

Nosotros observamos en nuestra serie una disminución significativa del tiempo operatorio y el sangrado después de los primeros 25 casos (37).

Hemos hecho un análisis preliminar de nuestros resultados, serie constituida por 160 pacientes operados de forma consecutiva por el mismo cirujano entre Enero de 2010 y Diciembre de 2012 , y con un periodo mínimo de seguimiento de 12 meses.

Las tasas de continencia de nuestra serie fueron 84,9%, 89,9%, y 91,2% a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, y las de potencia y de enfermedad libre de recurrencia bioquímica a 12 meses de seguimiento, fueron de 92,4% y 96,4%, respectivamente.

Complicaciones ocurrieron en el 5%, y según la clasificación de Clavien-Dindo (38), la mayoría fueron Clavien II.

Nuestras tasas de Trifecta y Pentafecta fueron 84,6% y 66,2%, respectivamente, similares a las descritas por Patel et al (8). (83,1% y 70,8%, respectivamente).

Hubo una disminución significativa de la tasa de MQP , de un 19,4%, en los primeros 100 pacientes hasta un 8,8% en los últimos 60 pacientes.

Varios autores han comunicado una disminución estadísticamente significativa de la tasa de MQP después de 100 casos (32),(39), siendo nuestra experiencia similar. Por tal motivo, creemos que se deben realizar al menos 100 PRAR para optimizar los resultados en términos de Pentafecta.

Es nuestra opinión que la PRAR es un método seguro y eficaz para el tratamiento de cáncer de próstata clínicamente localizado.

Si bien sus resultados a largo plazo no se conocen por completo, los resultados perioperatorios, funcionales y oncológicos a corto y mediano plazo son alentadores.

REFERENCIAS.

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cáncer statistics, 2012. *CA Cáncer J Clin.* 2012; 62(1):10-29.
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1144-54.
3. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, Ward WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology.* 1998;52(3):444-8.
4. Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3167-72.
5. Young HH. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg.* 1905;41(4):549-57.
6. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983;4(5):473-85.
7. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology.* 2005; 66(5 Suppl):83-94.
8. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, Camacho I, Coughlin G, Rocco B. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702-7.
9. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology.* 1997;50(6):854-7.
10. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol.* 2000 ;163(2):418-22.
11. Castillo C, Octavio, Díaz C, Manuel, Vidal M, Ivar, Fonerón V, Alejandro, Sánchez-Salas, Rafael, & Vitagliano, Gonzalo. (2009). Prostatectomía radical laparoscópica extraperitoneal: Resultados de una curva de aprendizaje después de 310 casos. *Revista chilena de cirugía,* 61(1), 52-58. Recuperado en 06 de noviembre de 2013, de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262009000100010&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0718-40262009000100010.
12. Bollens R, Sandhu S, Roumeguere T, Quackels T, Schulman C. Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve. *Curr Opin Urol.* 2005;15(2):79-82.
13. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol.* 2006 ;49(1):113-9.
14. Hemal AK, Menon M. Laparoscopy, robot, telesurgery and urology: future perspective. *J Postgrad Med.* 2002 ;48(1):39-41.
15. Green PE, Piantanida TA, Hill JW, Simon IB, Satava RM. Telepresence: dexterous procedures in a virtual operating field. *Am Surg* 1991;57:192 (abstract).
16. Nguyen MM, Das S. The evolution of robotic urologic surgery. *Urol Clin North Am.* 2004 ;31(4):653-8.
17. Ficarra V, Cavalleri S, Novara G, Aragona M, Artibani W. Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review. *Eur Urol.* 2007; 51(1):45-55
18. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.*

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

2001;87(4):408-10.

19. Trinh QD, Sammon J, Sun M, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, Jeong W, Shariat SF, Hansen J, Schmitges J, Jeldres C, Rogers CG, Peabody JO, Montorsi F, Menon M, Karakiewicz PI. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol.* 2012;61(4):679-85.

20. Kowalczyk KJ, Levy JM, Caplan CF, Lipsitz SR, Yu HY, Gu X, Hu JC. Temporal national trends of minimally invasive and retropubic radical prostatectomy outcomes from 2003 to 2007: results from the 100% Medicare sample. *Eur Urol.* 2012;61(4):803-9.

21. Sukumar S, Sammon J, Sun M, Karakiewicz PI, Trinh QD. Adoption of robotic surgery: an analogy from urologic oncology. *J Clin Oncol.* 2012; 30(23):2931-2.

22. Patel VR, Abdul-Muhsin HM, Schatloff O, Coelho RF, Valero R, Ko YH, Sivaraman A, Palmer KJ, Chauhan S. Critical review of 'pentafecta' outcomes after robot assisted laparoscopic prostatectomy in high-volume centres. *BJU Int.* 2011;108(6 Pt 2):1007-17.

23. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol.* 2009;56(3):472-8.

24. Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, Patel VR. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(1):72-80.

25. Lin VC, Coughlin G, Savamedi S, Palmer KJ, Coelho RF, Patel VR. Modified transverse plication for bladder neck reconstruction during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU Int.* 2009;104(6):878-81.

26. Sukumar S, Rogers CG, Trinh QD, Sammon J, Sood A, Stricker H, Peabody JO, Menon M, Diaz-Insua M. Oncological Outcomes after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Long Term Follow-up in 4,803 patients. *BJU Int.* 2013 Aug 12. doi: 10.1111/bju.12404. [Epub ahead of print].

27. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int.* 2008;102(10):1413-8.

28. Hong YM, Hu JC, Paciorek AT, Knight SJ, Carroll PR. Impact of radical prostatectomy positive surgical margins on fear of Cáncer recurrence: results from CaPSURE. *Urol Oncol.* 2010;28(3):268-73.

29. Patel VR, Coelho RF, Rocco B, Orvieto M, Sivaraman A, Palmer KJ, Kameh D, Santoro L, Coughlin GD, Liss M, Jeong W, Malcolm J, Stern JM, Sharma S, Zorn KC, Shikanov S, Shalhav AL, Zagaja GP, Ahlering TE, Rha KH, Albala DM, Fabrizio MD, Lee DI, Chauhan S. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi institutional study. *J Urol.* 2011;186(2):511-6.

30. Borin JF, Skarecky DW, Narula N, Ahlering TE. Impact of urethral stump length on continence and positive surgical margins in robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology.* 2007;70(1):173-7.

31. Tewari AK, Srivastava A, Mudaliar K, Tan GY, Grover S, El Douaihy Y, Peters D, Leung R, Yadav R, John M, Wysock J, Vaughan ED, Muir S, Amin MB, Rubin M, Tu J, Akthar M, Shevchuk M. Anatomical retro-apical technique of synchronous (posterior and anterior) urethral transection: a novel approach for ameliorating apical margin positivity during robotic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2010; 106(9):1364-73.

32. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int.*

CAPITULO III - CÁNCER DE PRÓSTATA

2007;99(5):1109-12.

33. Atug F, Castle EP, Srivastav SK, Burgess SV, Thomas R, Davis R. Positive surgical margins in robotic assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol.* 2006;49(5):866-71.

34. Tewari A, Srivastava A, Menon M, Members of the VIP Team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92:205-10.

35. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI, Edwards R, Skarecky DW. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004; 63:819-22.

36. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, Stricker PD, Ahlering T, Eden CG, Wiklund PN, Sanchez-Salas R, Mottrie A, Lee D, Neal DE, Ghavamian R, Nyirady P, Nilsson A, Carlsson S, Xylinas E, Loidl W, Seitz C, Schramek P, Roehrborn C, Cathelineau X, Skarecky D, Shaw G, Warren A, Delprado WJ, Haynes AM, Steyerberg E, Roobol MJ, Tewari AK. A Multinational, Multi institutional Study Comparing Positive Surgical Margin Rates Among 22393 Open, Laparoscopic, and Robot-assisted Radical Prostatectomy Patients. *Eur Urol.* 2013 Nov 24. pii: S0302-2838(13)01215-3. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.018. [Epub ahead of print].

37. Castilo C, Octavio A, López-Fontana, Gastón, Rodríguez-Carlin, Arquimedes, Landerer L, Eduardo, Vidal-Mora, Ivar, de Orúe-Ríos, María A, & Gómez I, Reynaldo. (2011). Prostatectomía radical asistida por robot da Vinci: experiencia inicial en 50 casos consecutivos. *Revista chilena de cirugía*, 63(6), 609-616. Recuperado en 06 de noviembre de 2013, de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000600011&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0718-40262011000600011.

38. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.

39. Menon M, Tewari A, Peabody J; VIP Team. Vattikuti Institute prostatectomy: technique. *J Urol.* 2003;169(6):2289-92.

CAPITULO IV

CÁNCER DE PENE

Dr. Levin Martínez, Dr. Roberto de los Santos, Dr. Diego Paciel, Dr. Ruben Suarez.

CÁNCER DE PENE

INTRODUCCION

El cáncer de pene continúa siendo una patología en la que realizar recomendaciones es muy difícil debido a su baja incidencia en los países desarrollados, lo que en gral. implica escasos estudios de calidad.

En los últimos años la asociación de carcinoma espinocelular de pene con algunos tipos de HPV, 16 y 18 fundamentalmente, es referida con frecuencia en la literatura.

Los Nomogramas para predecir el riesgo de metástasis ganglionares buscan disminuir la morbilidad de la linfadenectomía, intentando seleccionar aquellos pacientes en quienes este procedimiento realmente tendría un valor terapéutico.

En la estadificación de estos tumores, el uso de PET y ganglio centinela dinámico pueden mejorar el diagnóstico de enfermedad ganglionar.

Los tratamientos no quirúrgicos para tumores Ta-T1 menores de 4cm, basados fundamentalmente en el uso de láser y braquiterapia, son una alternativa con buenos resultados y que logran al preservación del órgano.

La linfadenectomía estadificadora en pacientes de riesgo o con mínimo compromiso de ganglios en los estudios por imagen, ha encontrado en la Cirugía Mínimamente Invasiva la posibilidad de disminuir su morbilidad.

La enfermedad metastásica continúa siendo de pésimo pronóstico, actualmente se ensayan planes de QT con Taxanos asociados a 5FU con resultados prometedores.

EPIDEMIOLOGIA

La distribución del cáncer de pene presenta una nítida característica geográfica predominando en aéreas subdesarrolladas. (1)

En los países occidentales, el cáncer de pene primario es infrecuente, con una incidencia inferior a 1 por 100.000 varones en Europa y los Estados Unidos.

La incidencia está influenciada por las diferentes regiones geográficas así como por la etnia, de manera que la incidencia más alta de cáncer de pene se observa en los hispanos blancos (1,01 por 100.000), seguidos de los nativos de Alaska, los indios nativos/americanos (0,77 por 100.000), los negros (0,62 por 100.000) y los blancos no hispanos (0,51 por 100.000).

Por el contrario, en el mundo no occidental, la incidencia de cáncer de pene es mucho mayor y puede suponer el 10 %-20 % de las neoplasias malignas en los varones, con una incidencia ajustada por la edad que oscila entre 0,7-3 por 100.000 en la India.

En Brasil, las regiones del Nordeste y Norte presentan una incidencia 5 veces mayor respecto a las regiones del Sur y Sudeste, llegando incluso a superar en número a las neoplasias de próstata y

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

vejiga. (2)

En Uruguay en los años 2002-2006, se presentaron 177 casos, lo que corresponde a una incidencia de 1,66 por 100000 habitantes.

En el interior fueron 103 casos y en Montevideo 74.

El departamento con mayor incidencia es Durazno con un 3,32 por 100000 habitantes.

La tasa de mortalidad en el periodo 1994 – 1998 fue de 0,35 por 100000 habitantes.

Es una enfermedad que predomina en el hombre adulto, con una mayor prevalencia en la sexta década de la vida. (3)

Los factores de riesgo más importantes comprenden hábitos socioculturales y practicas higiénicas y religiosas.

El carcinoma de pene es raro en las comunidades que practican la circuncisión en los recién nacidos o antes de la pubertad (judíos, musulmanes e Ibos de Nigeria).

La circuncisión precoz reduce el riesgo de cáncer de pene en 3-5 veces. La circuncisión en la edad adulta no protege frente al cáncer de pene. (4, 5, 6, 7, 8, 9)

En suma: Los factores de riesgo más importantes en el Cáncer de Pene son los factores higiénicos y culturales.

La circuncisión temprana reduce hasta 5 veces el riesgo de esta enfermedad.

ETIOLOGÍA

El carcinoma epidermoide de pene es virtualmente desconocido poblaciones circuncidadas en el periodo neonatal.

Predomina claramente en hombres no circuncidados y 75 a 90 % de los pacientes con esta enfermedad muestran un prepucio redundante o la presencia de fimosis. (10, 11)

Los fumadores presentan un riesgo aumentado 2,8 veces respecto a los no fumadores. (12)

Clásicamente se ha propuesto una estrecha relación entre el cáncer de pene y hábitos higiénicos deficitarios, con infecciones crónicas y factores irritativos locales que favorecerían el desarrollo de esta enfermedad.

Algunas series señalan una relación entre la infección por papilomavirus (HPV) y el cáncer de pene, donde actualmente se involucran con los subtipos 16,18, 31, 33 y 35.

Informes recientes sugieren que proteínas virales transformadoras tumorales de HPV tipos 16 y 18, en particular las proteínas E6 y E7, podrían interactuar con los productos de genes supresores tumorales pRb y p53 y ser agentes causales de cáncer espinocelular.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Es muy probable que se necesiten otros factores promotores de progresión desde la infección por el HPV al cáncer. El carcinoma verrugoso no está relacionado con la infección por el HPV.

Existen series de casos se ha identificado ADN del HPV en el 70 %-100 % de las neoplasias intraepiteliales y en el 40 %-50 % de los casos de cáncer de pene invasor.

Estos resultados se han confirmado en un estudio de casos y controles poblacionales. (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

Enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea y la sífilis han sido implicados también en el desenvolvimiento del cáncer de pene, es probable que su asociación sea simplemente que estas ETS y el cáncer de pene se observan más frecuentemente en poblaciones de nivel socio económico cultural bajo. (10)

En suma: si bien cada día hay más evidencia de asociación entre este tumor y el HPV, aún no se conocen las implicancias clínicas de esto.

PATOLOGIA

Aproximadamente 95-97 % de los Cánceres de pene son representados por el carcinoma epidermoide o de células escamosas. Otras neoplasias menos frecuentes son los melanomas, sarcomas y carcinomas de células basales. (22)

Dentro de las lesiones premalignas deben considerarse la Leucoplasia, la Balanitis Xerotica Obliterante y los tumores de Buschke-Lowestein.

El carcinoma in situ comprende la enfermedad de Queyrat y la enfermedad de Bowen.

TUMOR DE BUSCHKE-LOWENSTEIN

El carcinoma verrucoso de pene o de tumor de Buschke-Lowenstein representa una forma diferente de neoplasia local, pudiendo ser en ocasiones indiferenciable del tumor de células escamosas.

Si bien inicialmente este tumor fue descrito como un condiloma gigante, la tendencia actual es a considerarlo una real neoplasia ya que puede invadir los tejidos peneanos localmente.

Su pronóstico es favorable ya que estos pacientes raramente desarrollan metástasis ganglionares. (23, 24)

El tratamiento consiste generalmente en la exceresis local, dependiendo su extensión de cuan comprometido este el glande o el tallo peneano.

La cirugía micrográfica de Mohls se recomienda especialmente en estas lesiones ya que permite una resección que confirma histológicamente un margen negativo, con mínima exceresis del tejido sano.

Una conducta conservadora debe también implementarse en los pacientes con carcinoma ve-

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

rucoso de Buschke-Lowenstein y adenopatías palpables ya que estas son inflamatorias y no está justificada la linfadenectomía diagnóstica o profiláctica. (25, 26)

LEUCOPLASIA

Es una lesión típicamente en placas que compromete el glande y el meato, en ocasiones indistinguible de otras afecciones inflamatorias como ser la Balanitis Xerótica Obliterante o la candidiasis.

Ocasionalmente asocia un carcinoma escamoso en el tejido adyacente, por lo que debe realizarse siempre biopsia y estudio anatomopatológico de estas lesiones. (27)

El tratamiento es conservador pero en ocasiones puede ser necesaria la excresis, sobre todo en lesiones persistentes.

BALANITIS XEROTICA OBLITERANTE

Esta afección producida por el liquen escleroso y atrófico, compromete al igual que la leucoplasia fundamentalmente el glande y el meato, lo que se acompaña en ocasiones de estenosis significativas del meato uretral.

El tratamiento con láser logra una buena erradicación de las lesiones aunque no siempre con un efecto cosmético bueno. (25)

La realización de meatotomías o resecciones parciales de glande pueden ser necesarias en estos pacientes. (28)

ERITROPLASTIA DE QUEYRAT

Se caracteriza por una lesión eritematosa, de bordes bien definidos y color rojo brillante, localizada en general en el dorso del glande.

La presencia de una ulceración sugiere la existencia de un carcinoma epidermoide asociado a la eritroplastia. (27)

Estas lesiones tienen tendencia a invadir el corion y desarrollar un carcinoma epidermoide por lo que estos pacientes deben ser seguidos cuidadosamente.

El tratamiento puede realizarse mediante aplicación local de 5FU, radioterapia, cirugía o laser. (29, 30, 31)

ENFERMEDAD DE BOWEN

Esta lesión puede ser confundida con una eritroplastia de Queyrat diferenciándose de esta por su aspecto más seco y ulcerado.

Histológicamente se define como un carcinoma in situ que compromete el epitelio de la piel

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

del pene y los folículos pilosos.

Esta enfermedad suele tener una evolución más agresiva por lo que se recomienda su excisión con un margen de por lo menos unos 5 mm libres de lesión.

En este sentido, la cirugía micrográfica de Mohs representa un excelente método para el control local. (32)

Debido al posible compromiso de folículos pilosos profundos en la piel del pene, el tratamiento local con 5FU no es aconsejado. (33)

Existen también publicaciones del tratamiento con láser sin recidiva a 2 años de seguimiento. (34)

PRESENTACION CLINICA

La mayoría de los pacientes con cáncer de pene presentan una enfermedad localizada al momento del diagnóstico aunque 15 a 50% de estos enfermos demoran 1 año en la consulta y/o el diagnóstico desde la aparición de la lesión. (35, 36)

En aproximadamente 80% de los casos el tumor está confinado al pene, un 15% presentan compromiso ganglionar y un 5 a 10% evidencian enfermedad sistémica. (37, 38)

El carcinoma epidermoide de pene tiende a progresar lentamente, con invasión inicial del corion y posteriormente de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso.

La fascia de Buck representa una barrera inicial a la progresión local de estos tumores.

De esta manera casi constante, la diseminación se produce por vía linfática, con compromiso inicial de los ganglios inguinales superficiales y posteriormente inguinales profundos e iliacos. (39)

Las metástasis sistémicas son observadas principalmente en pulmón, hígado y huesos.

El motivo de consulta suele ser la lesión peneana, que asienta en el glande en el 60% de los casos.

En casos avanzados pueden presentar dolor, trastornos miccionales o supuración crónica de la lesión.

Menos frecuentemente se presentan estos enfermos con elementos de repercusión general como ser astenia, pérdida de peso y adinamia.

En el examen físico debe de detallarse el tamaño de la lesión y el compromiso que pueden presentar los cuerpos cavernosos o el cuerpo esponjoso.

La palpación de las regiones inguinales puede evidenciar presencia de adenopatías a ese nivel.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Aproximadamente 50% de los pacientes con cáncer de pene presentan adenopatías palpables al momento del diagnóstico y en la mayoría de los casos resulta una reacción local inflamatoria, que desaparece en el 70% de los casos luego de la remoción del tumor y un tratamiento antibiótico durante 4 a 6 semanas. (40)

Esta evolución de las adenopatías parecería razonable en tumores ulcerados e infectados, no así en lesiones secas que se acompañan de ganglios palpables, los cuales probablemente corresponden a ganglios metastásicos.

DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION

El diagnóstico de cáncer de pene es clínico y de confirmación histológica.

Su estadificación surge de elementos del tumor primario (estadificación patológica), métodos de imagen (Ecografía, TC, RM, PET/TC) y estadificación quirúrgica (biopsia dinámica de ganglio centinela o linfadenectomía estadificadora).

No existen marcadores para el cáncer de pene, si bien se ha relacionado la hipercalcemia con tumores que presentan gran volumen metastásico. (41)

BIOPSIA DE LA LESION PRIMARIA

El único método diagnóstico confiable es la biopsia y estudio histológico de la lesión peneana, por lo que se recomienda no instituir ningún tratamiento definitivo de la lesión previo al diagnóstico anatomopatológico. (24)

ECOGRAFIA PENEANA

El uso de ultrasonido en la estadificación de la lesión primaria fue reportado en 1989. (42)

Una serie de 16 pacientes mostro una correcta estadificación de la lesión primaria mediante ecografía en el 44% de los casos. (43)

Su gran limitación es la incapacidad para diferenciar a nivel del glande invasión del tejido subepitelial del cuerpo esponjoso, aunque el compromiso de los cuerpos cavernosos se objetiva claramente mediante el ultrasonido.

TOMOGRAFIA COMPUTADA (TC) / RESONANCIA MAGNETICA (RM)

Para la evaluación del tumor primario la Imagen por resonancia magnética cobra jerarquía dado que aporta datos adicionales al examen clínico en cuanto al compromiso de cuerpos cavernosos, esponjoso y de la túnica albugínea en especial si se plantean tratamientos conservadores.

La erección artificial con prostaglandina E1 (alprostadilo) en combinación con resonancia magnética (IRM) resulta útil para descartar la invasión tumoral de los cuerpos cavernosos con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

La TAC y la RM son también de utilidad hoy en día para la estadificación regional y sistémica del cáncer de pene.

Si bien la IRM tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico y estadificación que el ultrasonido y la tomografía convencional, estos últimos son mayormente utilizados por su mayor disponibilidad y sus costos inferiores.

Tienen como limitantes la baja sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionares de tamaño normal (< 1 cm); por contrapartida muestran mayores beneficios para evaluar la región inguinal de pacientes obesos y en pacientes con cirugía inguinal previa.

Actualmente la administración de partículas de femuroxtran-10 a la imagen por resonancia, permite obtener imágenes de metástasis microscópicas en ganglios linfáticos de tamaño normal.

Si bien los resultados son prometedores, las diferentes series actuales publicadas coinciden que la aplicación de esta tecnología en cáncer de pene está en estudio y se necesitan series más amplias para confirmar los datos con los que se cuenta actualmente.

PET/TC

El PET/TC con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) puede incrementar la detección de metástasis regionales o a distancia con alta sensibilidad y especificidad; por otra parte no existen datos contundentes en la literatura y las recomendaciones actuales sugieren que se necesitan series más amplias para arrojar resultados confiables. (49, 50, 51, 52)

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA DE CABANAS

Si bien en sus inicios la introducción por Cabanas del concepto de ganglio centinela generó grandes expectativas, publicaciones posteriores no pudieron demostrar la utilidad real del mismo y actualmente existe consenso en no recomendar la biopsia selectiva del ganglio centinela de Cabanas como método de estadificación de los ganglios linfáticos en el cáncer de pene. (53, 54, 55)

IDENTIFICACION DINAMICA DEL GANGLIO CENTINELA (BDGC)

El desarrollo de las técnicas de mapeo linfático al final de los años 80 por Morton y Cochran fue aplicado a distintos tipos de tumores, fundamentalmente melanomas y cáncer de mama. (56)

El término ganglio centinela (GC) fue introducido por Cabañas en 1977 y se define como el primer ganglio en recibir la linfa que drena desde el tumor primario.

La biopsia del ganglio centinela (BGC) no se recomendaba hasta hace 10 años debido a la elevada tasa de resultados falsos negativos que alcanza hasta un 25%, según diferentes series.

Sin embargo, estudios recientes han indicado que la biopsia dinámica del ganglio centinela (BDGC) con azul isosulfano o Tc99m-azufre coloidal han mostrado excelentes resultados en cuanto a sobrevida con respecto a los pacientes en los que se realiza conducta expectante. Por otra parte disminuye la morbilidad asociada a la linfadenectomía.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Este método diagnóstico cobra jerarquía en la enfermedad linfogangliar que no se hace evidente clínicamente.

En algunos estudios prospectivos sobre la BDGC se ha obtenido una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 95 %. Dado que el análisis de la BDGC depende de quien la realiza y de la experiencia, este procedimiento solo puede practicarse en algunos centros.

La mayor experiencia actual surge de grupos europeos, fundamentalmente Horenblas en Holanda.

En nuestro país la experiencia con esta técnica a cargo del Dr. De Los santos, se desarrolló en la Cátedra de Urología Hospital de Clínicas en colaboración con otros servicios. (57)

Se realiza la inyección de Tc99 MBq peritumoral con estudio con gama cámara a los 20, 30 y 120 minutos siguientes a la inyección. Se identifica el ganglio centinela y se procede a su marcado en la piel.

En el preoperatorio inmediato se puede realizar una inyección peritumoral de azul patent y se realiza la detección intraoperatoria del ganglio centinela con gama cámara, procediendo entonces a la extracción del mismo y su análisis histopatológico.

El criterio para diferenciar el ganglio centinela de otros ganglios secundarios es el trayecto del drenaje linfático desde el tumor primario.

La identificación de estas vías linfáticas puede verse favorecida por el uso del azul patent además del radiofármaco. (57)

En 2 análisis sobre 74 y 90 pacientes respectivamente, Horenblas y cols. encontraron que el 90% de los ganglios centinelas se marcaban antes de los 30 minutos posteriores a la inyección del radiofármaco.

El drenaje fue bilateral en el 80% de los pacientes y unilateral en un 20%, algunos pacientes que mostraron drenaje unilateral en los controles precoces, se transformaron en bilaterales en controles más tardíos.

La sensibilidad global de este método para la detección de micro metástasis fue de aproximadamente de 80% y el porcentaje de falsos positivos alcanzo el 22%.

Como posibles causas de falsos negativos estos autores proponen:

- a) errores en el diagnóstico histológico por el no uso de técnicas de inmunohistoquímica en forma sistémica
- b) bloqueo de los canales linfáticos por razones anatómicas
- c) bloqueo linfático por el tumor primario que no permite al radiofármaco ingresar al tumor
- d) sustitución total del ganglio por tumor lo que podría impedir la captación del radiofármaco a ese nivel.

Esta técnica es un procedimiento mínimamente invasivo que parece prometedora en la detección temprana de metástasis ganglionares en el cáncer de pene y que podría evitar la realización de un

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

número significativo de linfadenectomía profilácticas en pacientes en estadio clínico N0 y riesgo de micro metástasis. (58, 59, 60, 61, 62 63, 64)

Debe recomendarse la realización de una radiografía de tórax y un centellograma óseo en todos los pacientes con compromiso ganglionar linfático.

A pesar de todos los métodos de diagnósticos analizados, existe un error de aproximadamente un 30% en la estadificación de estos tumores, fundamentalmente por la ausencia de metástasis en pacientes con ganglios palpables así como la existencia de micro metástasis en pacientes con ingles normales.

ESTADIFICACIÓN

Respecto a la estadificación, la clásica estadificación de Jackson introducida en 1966, ha sido hoy sustituida por el sistema TNM que se ilustra en la tabla 1. (65)

TUMOR PRIMARIO T (a)

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Ta	Carcinoma verrugoso no invasivo. ^b
T1a	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial sin invasión vascular linfática y no es pobremente diferenciado (es decir, grado 3–4).
T1b	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial con invasión vascular linfática o es pobremente diferenciado.
T2	El tumor invade el cuerpo esponjoso o cavernoso.
T3	El tumor invade la uretra.
T4	El tumor invade otras estructuras adyacentes.

a)-Reproducido con permiso del Ajcc: Pene. En: Edge Sb, Byrd Dr, Compton Cc, Et Al., Eds.:Ajcc Cáncer Staging Manual. 7Th Ed. New York, Ny: Springer, 2010, P 449

b)-Se admite penetración amplia con empuje (invasión); la invasión destructora se opone a este diagnóstico.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)^a

<i>Definición del estadio clínico^b</i>	
cNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
cN0	No hay ganglios linfáticos inguinales palpables o visiblemente agrandados.
cN1	Ganglio linfático inguinal unilateral móvil palpable.
cN2	Ganglios linfáticos inguinales palpables, móviles, múltiples o bilaterales.
cN3	Masa nodular inguinal fija palpable o linfadenopatía pélvica unilateral o bilateral.
<i>Definición de estadio patológico^c</i>	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
pN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
pN1	Metástasis en un solo ganglio linfático inguinal.
pN2	Metástasis en ganglios linfáticos inguinales múltiples o bilaterales.
pN3	Extensión extranodular de metástasis en ganglio linfático o ganglio(s) linfático(s) pélvico(s) unilateral(es) o bilateral(es).

a)-Reproducido con permiso del AJCC: Pene. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cáncer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 450.

b)-La definición del estadio clínico se basa en la palpación o las pruebas de Imagenología.

c)-La definición del estadio patológico se basa en la biopsia o la escisión quirúrgica.

METÁSTASIS A DISTANCIA (a)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia . ^b

a)-Reproducido con permiso del AJCC: Pene. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cáncer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 450.

b)-Metástasis en los ganglios linfáticos fuera de la pelvis verdadera además de sitios viscerales u óseos.

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS(a)

Estadio	T	N	M
<i>^aReproducido con permiso del AJCC: Pene. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 450.</i>			
0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T1-3	N1	M0
IIIb	T1-3	N2	M0
IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

En suma : La biopsia de la lesión peneana es el primer paso en el diagnóstico y estadificación de esta neoplasia. Todos los estudios por imágenes tienen limitaciones importantes en la detección de enfermedad ganglionar, 30% de ganglios comprometidos no son diagnosticados por estos métodos y aquellos pacientes con ganglios identificables, en la mitad de los casos, no tendrán afectación tumoral en dichas adenopatías.

La biopsia dinámica del ganglio centinela puede ser una opción para mejorar la eficacia diagnóstica de la enfermedad ganglionar con menor morbilidad que la linfadenectomía, fundamentalmente en pacientes con tumores T1 de alto grado o T2 de bajo grado.

La linfadenectomía sigue siendo el procedimiento más exacto para descartar enfermedad ganglionar, el aporte de la cirugía laparoscópica busca disminuir la morbilidad de este procedimiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de pene comprende por un lado el tratamiento de la lesión primaria y por otro el tratamiento de la enfermedad ganglionar.

TRATAMIENTO DE LA LESION PRIMARIA

Debemos considerar aquí, por separado el tratamiento de la lesión primaria en los tumores superficiales (Tis-TA-T1) y en los tumores invasores (T2-T3)

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

TRATAMIENTO DE LA LESION PRIMARIA EN LOS TUMORES SUPERFICIALES (TIS-TA-T1)

El tratamiento de la lesión primaria superficial pretende la erradicación total del tumor intentando preservar la anatomía y la función del pene.

PENECTOMÍA PARCIAL O TOTAL

La penectomía parcial ha sido el método de tratamiento estándar para los tumores superficiales de pene.

Se indica en tumores distales, que permitan una resección con un margen proximal libre de, pero tumor de aproximadamente 1-2 cm y que logre un resultado funcional y estética aceptable.

En una revisión de 64 pacientes, Agrawal recomienda márgenes de 10 mm para lesiones grado I y II y 15 mm para lesiones grado III (66)

La preservación de un tallo peneano de aproximadamente 5 cm permite una micción normal en estos pacientes y un 50% conserva la capacidad de penetración. (22)

Las lesiones primarias en base de pene son excepcionales, pero en estos casos puede ser necesaria la realización de una penectomía total con creación de un meato perineal si un margen proximal de resección no es posible. (39)

Las lesiones en glande también pueden ser manejadas mediante exceresis de la misma, aunque los índices de recurrencia local son más elevados que con una amputación parcial. (68)

Postectomía: pequeños tumores localizados en el prepucio distal pueden ser manejados inicialmente mediante una postectomía, aunque los índices de recidiva local varían de 30 a 50%. (68, 69, 70, 71)

Es por ello que los pacientes tratados mediante esta técnica quirúrgica deben ser seguidos estrictamente.

La postectomía también puede ser eficaz en el tratamiento de lesiones premalignas o del carcinoma in situ cuando estas lesiones se localizan en el prepucio.

LASER

Los dispositivos láser que se utilizan con mayor frecuencia son el dióxido de carbono controlado por penoscopia (CO2) y neodimio: itrioaluminio-granate (Nd:YAG) y fosfato potásico de titanilo (KTP).

El láser CO2 produce una vaporización instantánea de los tejidos en el sitio de impacto y su energía no es absorbida por los tejidos más allá de 0,1 mm.

Es por su casi nula penetración en los tejidos profundos que este tipo de laser debe preservarse

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

para lesiones premalignas. (72)

El láser YAG tiene una penetración tisular significativa con necrosis de 4 a 6 mm de profundidad, por ello debe ser el láser de elección en el tratamiento del carcinoma in situ o del carcinoma de pene. (73)

El KTP es el menos utilizado por su alto costo, presenta una penetración de trabajo intermedia entre los dos anteriores y se destaca ante estos por su mayor poder hemostático.

Esta técnica, tiene indicaciones precisas como su aplicación en Carcinoma epidermoide, Tis y T1 pequeños y pacientes con tumores T2 que se rehúsen a opciones terapéuticas más agresivas.

Las terapias ablativas tienen ventajas demostradas como la potencialidad de eliminar el tumor preservando tejido sano circundante logrando excelentes resultados estéticos, funcionales y oncológicos.

Los márgenes libres de tumor son obligatorios cuando se emplean tratamientos conservadores en cáncer de pene, por lo que se recomienda una evaluación anatomopatológica de los bordes con fluorescencia inducida con ácido 5 amino-levulínico para muestras de cortes congelados.

La ablación laser es un método que puede lograr resultados excelentes y equivalentes a la extirpación quirúrgica, en especial si se aplica en pacientes seleccionados con biopsia de cortes congelados.

Diferentes series advierten que hasta tanto no se obtengan resultados de estudios al largo plazo, la utilización de terapias con ablación laser deben ser utilizadas teniendo en cuenta la ocurrencia de recidivas, por lo que es necesario un seguimiento exhaustivo de estos pacientes en vistas a una detección temprana de recidivas.

En casos de recidivas, si bien se pueden utilizar terapias ablativas, se recomiendan las resecciones amplias o amputación parcial.

Series actuales refieren resultados aceptables con esta técnica, cuya gran ventaja es la preservación del tallo peneano, lo que es ampliamente aceptado por los pacientes.(74)

Algunas limitaciones del láser son:

- a) la pérdida de tejidos para la confirmación de margen libre del tumor
- b) los pacientes deben ser seleccionados y presentar tumores menores de 2 cm, bien delimitados, de preferencia Tis o TA
- c) la cicatrización en inmunodeficientes y obesos es deficitaria
- d) las áreas con reepitelización pobre o incompleta deben ser sometidas a rebiopsia por la posibilidad de un tumor persistente. (75)

CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHLS

El concepto de realizar cortes secuenciales de tejido macroscópicamente normal para su análisis histológico con el fin de asegurar un margen libre de tumor, surge de la observación de que los Cánceres se extienden microscópicamente más allá de las lesiones tumorales, a tejidos clínicamente

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

normales. (76)

La cirugía de Mohls permite tener la seguridad de un margen histológicamente negativo y conservar la mayor cantidad de tejido sano.

Esta técnica incluye la remoción total de la lesión peneana y posteriormente la aplicación en el lecho de resección, de ac. Dicloroacetico y una pasta fijadora.

Luego de consolidada la fijación se realiza la resección del lecho y su análisis microscópico.

Dependiendo del tamaño de la lesión y de la profundidad de la invasión tumoral, puede ser necesario realizar múltiples secciones del lecho por lo que el proceso puede realizarse en forma ambulatoria en días sucesivos. En lesiones menores de 1 cm, el índice de recidiva local es de 0%, sin embargo para lesiones de más de 3 cm llega hasta 50 %. (77)

Esta técnica es también exitosa en el tratamiento del carcinoma verrucoso y del carcinoma in situ. (76)

RADIOTERAPIA

La radioterapia ya sea en su modalidad externa o braquiterapia ha sido utilizada como una alternativa a la cirugía en el tratamiento del cáncer de pene con el fin de preservar el órgano y sus funciones.

Radioterapia externa:

Múltiples estudios han intentado demostrar la eficacia de la radioterapia en el control local de los tumores peneanos en Estadio T1-2, pero debemos recordar que el carcinoma epidermoide suele ser radioresistente, por lo que controles iniciales de la lesión pueden presentar recidivas en la evolución. (77, 78)

Antes de la radioterapia es conveniente realizar la circuncisión para exponer la lesión, evitar la maceración y minimizar el riesgo de infecciones superficiales.

Un 5 a 10% de los pacientes requerirán una amputación peneana por necrosis luego de la radioterapia y también deben ser sometidos a cirugía aquellos casos que presenten recidivas locales luego del tratamiento radiante. (79, 80)

Los resultados de la radioterapia pueden ser comparables a la penectomía en neoplasias pequeñas, no así en tumores voluminosos donde se recomienda la cirugía como método de elección para el tratamiento de estas lesiones. (81, 82, 83)

Las tasas de fracaso local después de la radioterapia son mayores que las obtenidas tras una penectomía parcial, aunque la cirugía de rescate puede restablecer el control local.

Braquiterapia:

La braquiterapia logra un control de la enfermedad comparable a la radioterapia externa y los índices de sobrevida a 5 años en tumores TA-T1 son de aproximadamente 90%. (81, 84)

Las complicaciones de la radioterapia ya sean en su modalidad externa o braquiterapia son: es-

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

tenosis uretral (20 -35 %), necrosis del glande (10-20%) y fibrosis tardía de los cuerpos cavernosos, fistula uretral, edema peneano. (85)

OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

La crioablación ha sido utilizada en el tratamiento de lesiones benignas de pene, pero su utilización en el cáncer superficial de pene necesita aun de más experiencia. (86)

La quimioterapia con combinación de cisplatino e Interferón 2 alfa o esquemas basados en bleomicina, se han utilizado para control local de la lesión primaria pero su erradicación total es poco frecuente. (87)

En algunos casos se ha asociado tratamiento complementario con radioterapia o laser luego de una respuesta parcial a la quimioterapia con buenos resultados. (88, 89)

Actualmente se utilizan terapias fotodinámicas y tópicas con 5-fluorouracilo (5-FU) o imiquimod al 5 % para tratar lesiones superficiales (exclusivamente Tis), con tasas relativamente altas de recidivas; por lo que no se pueden emitir recomendaciones dado que no hay estudios científicos que abalen esta terapéutica. (90)

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS LOCALES

Está bien establecido que todas las modalidades de tratamiento alternativas a la amputación quirúrgica, presentan índices de recidiva local en mayor o menor porcentaje, dependiendo del tamaño y de la profundidad de la lesión.

Las recurrencias del carcinoma in situ tratados con quimioterapia tópica, podrían ser candidatas a tratamiento con cirugía micrográfica de Mohs o ablación mediante laser, siempre y cuando no exista una enfermedad recidivante invasiva. (91)

Las recidivas locales luego del tratamiento con láser, radioterapia o técnica de Mohs, deben ser tratadas con penectomía parcial o total dependiendo de las características y profundidad de la lesión. (77)

Debemos recordar que todos los tratamientos con conservación de órgano, cuando son utilizados en tumores voluminosos, presentan índices de recurrencia local elevados. (92)

TRATAMIENTO DE LA LESION PRIMARIA EN LOS TUMORES INVASORES (T2-T3)

Cirugía micrográfica de Mohls – Postectomía: estas técnicas tienen su indicación en pequeños tumores superficiales.

No existe experiencia que avale su indicación en el tratamiento de la lesión primaria para tumores invasores.

LASER:

El uso del láser YAG ha sido utilizado en grupos seleccionados de pacientes con tumores invasores T2-T3 con buenos resultados según los autores, refiriendo un 7 a 11% de recidiva local a 5 años de seguimiento. (93, 94)

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

RADIOTERAPIA:

Las principales desventajas del uso de la radioterapia en el tratamiento de las lesiones extensas o invasoras es el aumento de las complicaciones, de los índices de recidiva local y de necesidad de amputación secundaria a necrosis, que llegan en algunas series al 40%. (95) Solo está indicada la RT en tumores invasores si el paciente no acepta la cirugía pues la tasa de fracasos es muy elevada. (96)

PENECTOMÍA PARCIAL O TOTAL:

Las lesiones invasoras distales de pene, pueden manejarse mediante penectomía parcial siempre y cuando permitan un margen quirúrgico de tejido normal de 1 a 2 cm y una preservación del tallo peneano que logre un resultado funcional y cosmético aceptable. En estos casos los índices de recidiva local son inferiores al 10%. (97)

Pacientes con tumores extensos y compromiso del tallo peneano, habitualmente necesitaran una amputación total del pene y la confección de un meato perineal.

Lesiones que comprometen el escroto o periné pueden ser tratados con quimioterapia neoadyuvante con el fin de lograr una reducción de la masa tumoral y posteriormente completar el tratamiento con una emasculación. (95)

En suma: El tratamiento de la lesión primaria busca el control local de la enfermedad, con el mejor resultado funcional y cosmético posible. La penectomía parcial o total, es la técnica que logra mejor control local de la enfermedad pero es resistida por los pacientes.

Las terapias alternativas a la penectomía se aplican en casos seleccionados de pequeños tumores o en pacientes que no aceptan la penectomía. Con estas técnicas, los índices de recaída local son elevados por lo que deben controlarse estrictamente estos enfermos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR

Los ganglios inguinales superficiales comprenden entre 4 y 25 ganglios situados por encima de la fascia lata y en estrecha relación con la vena safena, los ganglios inguinales profundos se sitúan por debajo a esta fascia y mediales a la vena femoral.

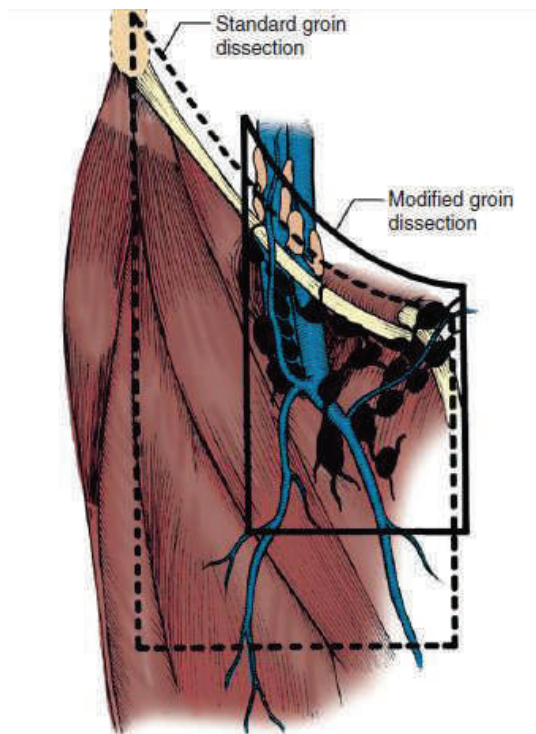
Finalmente los ganglios pelvianos incluyen los grupos iliacos externos, internos y de los vasos iliacos comunes, hasta el cono de bifurcación aortica. (98)

Conceptualmente la linfadenectomía inguinal clásica, superficial y profunda comprende la remoción de todo el tejido celulolinfático de la región inguinal situado por encima y por debajo de la fascia lata, con exceresis de la vena femoral y su cayado (98)

La linfadenectomía superficial limitada incluye la exceresis de los ganglios situados solamente por encima de la fascia lata, en torno a la safena y sus colaterales con preservación del cayado.

La linfadenectomía restringida propuesta por Catalona es una linfadenectomía inguinal superficial y profunda, con márgenes de resección más limitados que la linfadenectomía clásica y preservación del cayado de la safena

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE



Límites de la disección inguinal standard y modificada (Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. Br J Urol 1997;79:54-7.)

FACTORES DE RIESGO DE COMPROMISO LINFÁTICO

El carcinoma de pene comienza con una lesión pequeña que se extiende de forma gradual y con compromiso progresivo del glande, cuerpo peneano y de cuerpos cavernosos y esponjoso.

La lesión puede ser papilar y exofítico o plana y ulcerada; en casos evolucionados puede alcanzar situaciones de auto amputación peneana.

Los datos de algunas variables histopatológicas y genéticas del tumor peneano primario permiten clasificar a estos pacientes en grupos de alto y bajo riesgo de metástasis ganglionar.

Las lesiones planas y ulceradas tienden a dar metástasis ganglionares tempranas y se asocian a bajas tasas de supervivencia a los 5 años.

Las lesiones mayores a 5 centímetros se asocian de igual manera a mayor incidencia de compromiso linfático y menores tasas de supervivencia.

Por otra parte el compromiso de la fascia de Buck y de la túnica albugínea permite el compromiso vasculolinfático.

El compromiso uretral y vesical es raro. La primera vía de diseminación es hacia ganglios linfáticos regionales. Esta diseminación es temprana y bilateral debido a las múltiples conexiones cruzadas en todos los niveles de drenaje (50 – 60% de los casos).

Compromiso inicial de los ganglios inguinales superficiales, posteriormente inguinales profundos e ilíacos (20% de los casos).

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

El riesgo de compromiso linfático se ve incrementado de acuerdo al compromiso local y en profundidad, tipo histológico y grado de diferenciación, compromiso linfático y vascular, y la mutación de protooncogenes.

Los tumores pT1 G1 tiene un riesgo de compromiso linfático del 16,5%, los pT1 G2 -3 55% y los pT2 o mayor 68-73 %.

De acuerdo al subtipo histológico los tumores sarcomatoides presentan metástasis linfáticas en el 90%, el espinocelular y el condilomatoso en el 60% y 20% respectivamente.

De acuerdo al grado de diferenciación histológica, los tumores de pene de grado intermedio y bajo (G2-G1) presentan y riesgo de metástasis ganglionares menor al 10%.

Los tumores pobremente diferenciados presentan un riesgo elevado de compromiso linfático al momento del diagnóstico siendo este del 70-80% según diferentes series.

La invasión linfovascular determina alto riesgo independientemente del estadio y grado histológico.

Así mismo la mutación del gen supresor tumoral p53 configura un factor pronóstico independiente en cuanto a altas tasas de compromiso linfático y bajas tasas de supervivencia.

Por otra parte las adenopatías inguinales clínicamente evidentes, las que persisten a pesar del tratamiento médico antibiótico prolongado, casi en su totalidad corresponden a adenopatías metastásicas. (99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110)

NOMOGRAMAS

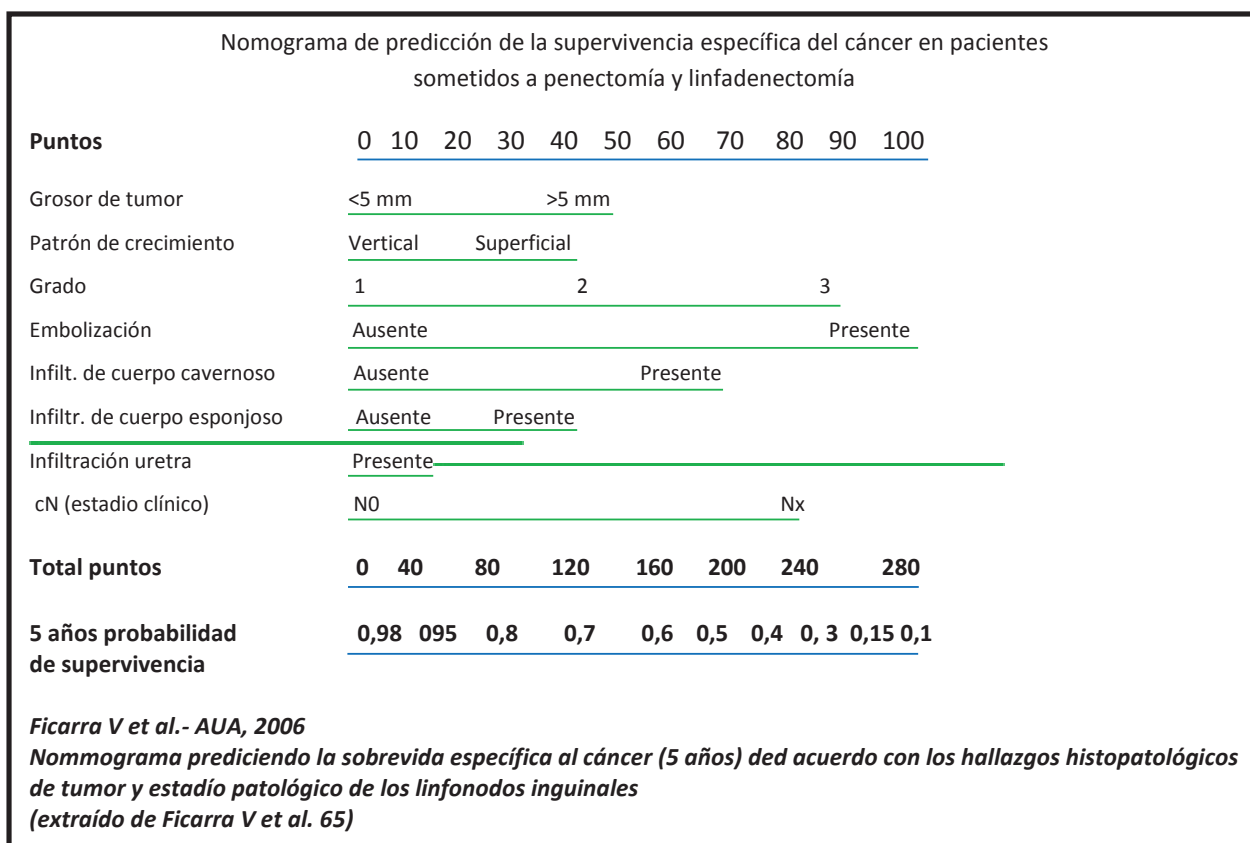
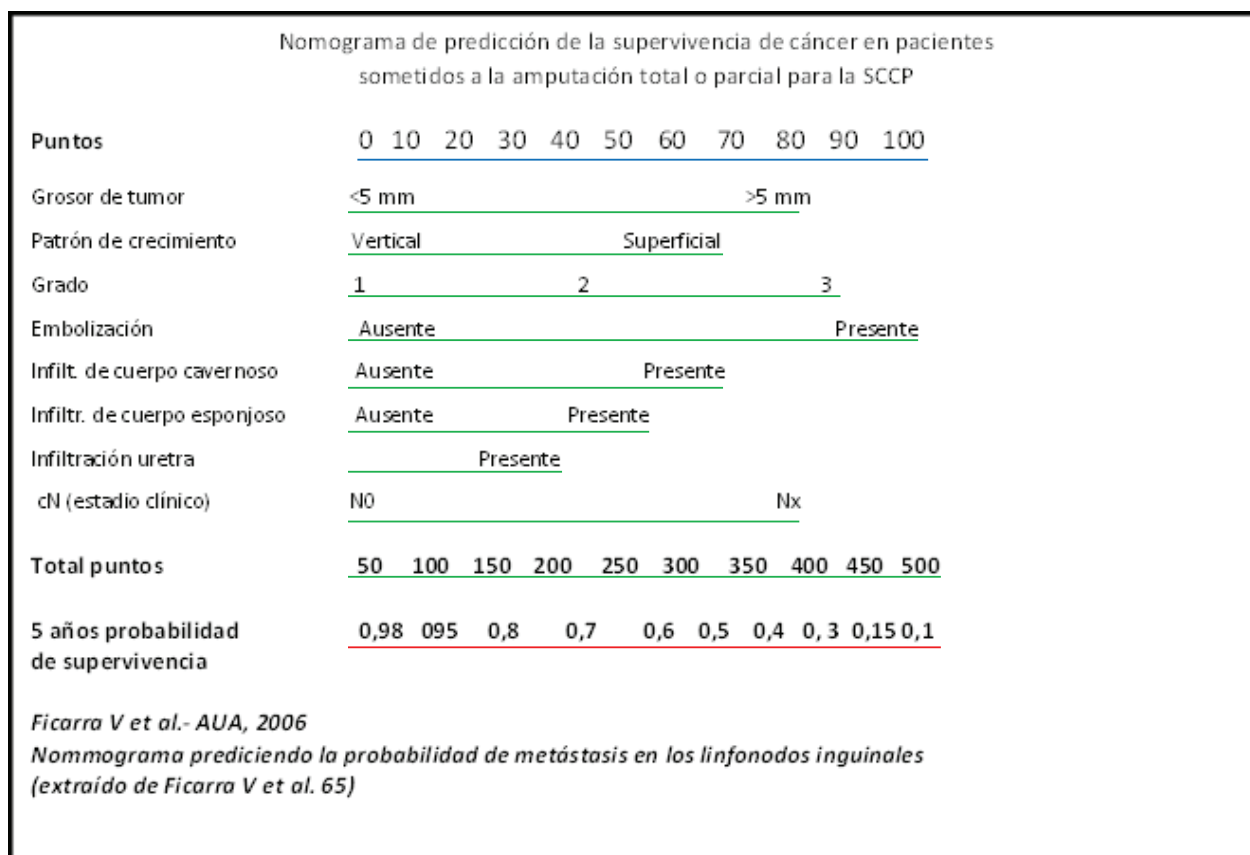
Se han utilizado nomogramas para evaluar valores predictivos positivos y negativos de metástasis ganglionares (VPP, VPN) basándose en indicadores clínicos y anatomopatológicos, logrando valores predictivos y negativos (VPP Y VPN) cercanos al 100%.

Estos nomogramas toman en cuenta variables tales como: presencia de fimosis, topografía, características macroscópicas de la lesión, TNM, grado histológico e invasión linfovascular como factor independiente.

De acuerdo a estos datos se asignan puntuaciones que son analizadas mediante modelos de regresión logística.

Por otra parte varios autores proponen mediante estos nomogramas predictivos la modificación del TNM actual para lograr aproximaciones diagnósticas, terapéuticas y pronosticas más exactas. (111), (112)

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE



CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

En suma: La identificación de factores de riesgo para enfermedad ganglionar son muy importantes pues condicionan la terapéutica y el pronóstico en el cáncer de pene.

Por ello los Nomogramas y el conocimiento de estos factores de riesgo adquieren enorme jerarquía en estos pacientes.

Son factores de riesgo: tamaño tumoral mayor de 5cm, Alto Grado Histológico, Histología Sarcomatoide, Estadío Patológico mayor a T1, Invasión Linfovacular y adenopatías palpables.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR EN LOS TUMORES SUPERFICIALES (TIS-TA-T1)

El riesgo de metástasis en los estadios TA-Tis es casi inexistente y en el T1 es aproximadamente 7%, lo que hace innecesaria una linfadenectomía sistemática en estos pacientes. (67, 113, 114)

Los pacientes deben ser seguidos con control clínico de la región inguinal cada 3 meses por 2 años.

En caso de pacientes en estadio T1, con lesiones primarias mayores de 2 cm, de alto grado (grado 3) y no confiables para el seguimiento, se puede plantear una linfadenectomía inguinal restringida, por constituir estos pacientes un grupo de riesgo más elevado de desarrollar metástasis en la evolución. (98)

Esta Linfadenectomía inguinal restringida, puede hacerse por vía convencional o laparoscópica, esta técnica mínimamente invasiva es abordada en un anexo.

Una alternativa a la linfadenectomía profiláctica es la realización de una linfocentellografía con identificación y excéresis del ganglio centinela dinámico.

Si bien este método presenta aproximadamente un 20 % de falsos negativos, puede evitar en un número significativo de pacientes la morbilidad de una linfadenectomía más ampliada. (115)

Aquellos pacientes con ganglio centinela positivo para tumor deben ser sometidos a una linfadenectomía inguinal y quienes presenten ganglio centinela libre de metástasis, deben ser controlados exhaustivamente pues como ya hemos analizado un porcentaje de estos pacientes pueden desarrollar metástasis en la evolución. (116, 117, 118)

En suma: En los tumores no invasores Ta – T1 de bajo grado no se justifica tratamiento por el bajo riesgo de estos tumores de tener enfermedad ganglionar.

Los T1 de alto grado pueden ser valorados con linfocentellografía del ganglio centinela dinámico o considerar una linfadenectomía superficial convencional o laparoscópica.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR EN LOS TUMORES INVASORES (T2-T3) N0

Las posibilidades de desarrollar metástasis en la evolución de estos tumores son de 30 a 50%. (119, 120, 121)

Debido a esta alta incidencia de micro metástasis al momento del diagnóstico, algunos autores preconizan la realización de la linfadenectomía inguinal profiláctica restringida en estos pacientes. (22, 98)

Quienes se oponen a esta conducta sostienen que la linfadenectomía puede realizarse en forma diferida en caso de que aparezcan metástasis ganglionares en la evolución y evitar así la morbilidad de la misma, que es innecesaria en aproximadamente 50% de los pacientes en estos estadios. (120, 122)

Si bien esta conducta diferida puede evitar las complicaciones de la linfadenectomía a un número significativo de pacientes, probablemente perjudique a los pacientes que desarrollen metástasis en la evolución ya que la linfadenectomía realizada con ganglios metastásicos palpables o visibles por tomografía, difícilmente sea radical y tal vez la oportunidad de curar estos pacientes, se haya perdido. (98)

La Linfadenectomía Inguinal Modificada por Catalona, busca minimizar las complicaciones de las linfadenectomías extendidas, pretendiendo la resección solamente de las cadenas ganglionares más comúnmente afectadas, que incluye superficialmente el cuadrante superomedial de Rouviere y profundamente los ganglios mediales u laterales a la vena femoral, con preservación del cayado de la vena safena (123)

La Linfadenectomía inguinal más ampliada a la que adhieren otros autores, entre ellos Pompeo, si bien tiene más probabilidades de complicaciones, tiene menos riesgo de falsos negativos.

Los límites de esta resección son el triángulo formado medialmente por el musculo aductor largo, lateralmente el musculo sartorio, superiormente el ligamento inguinal e inferiormente el ángulo formado por la unión del aductor y el sartorio. (124)

Estos autores preconizan también la linfadenectomía bilateral sistemática en casos de tumores palpables o visibles por imagen y T2-T4 Grado III.

De existir compromiso ganglionar en los cortes por congelación durante la linfadenectomía inguinal superficial, debe realizarse la extirpación de los ganglios linfáticos profundos que acompañan a los vasos femorales.

Si existe compromiso de los ganglios profundos, la conducta es más discutible, algunos autores proponen la linfadenectomía pelviana extensa, mientras que la mayoría preconiza el tratamiento con QT en estos casos, sin la disección pelviana. (125, 126)

También en estos pacientes, la realización de una linfadenectomía con identificación y excere-

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

sis del ganglio centinela dinámico surge como una alternativa terapéutica a considerar. Deben ser pacientes pasibles de un seguimiento riguroso si el ganglio centinela es negativo y no se realiza la linfadenectomía.

En suma: En tumores T2-T4 el riesgo de enfermedad ganglionar es elevado por lo que se justifica la linfadenectomía inguinal.

La linfadenectomía puede ser restringida o ampliada, convencional o laparoscópica, uni o bilateral. De existir compromiso ganglionar superficial debe realizarse la exceresis de los ganglios profundos que acompañan los vasos femorales. El ganglio centinela dinámico es una opción a considerar en estos pacientes.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR EN TUMORES TX N+

En los pacientes con ganglios palpables y persistentes luego de un tratamiento antibiótico adecuado o diagnosticados por imagen, la linfadenectomía es mandatorio para intentar un control local y eventualmente la cura de la enfermedad neoplásica.

Debemos recordar que aun en estos casos, puede existir ganglios no metastásicos, por lo que las posibilidades de error en la estadificación clínica se mantienen. (40)

Clásicamente se insiste en la linfadenectomía en estos casos debe intentar llegar a un grupo ganglionar libre de enfermedad, por lo que el compromiso de los ganglios inguinales superficiales obligaría a una linfadenectomía de los ganglios inguinales profundos y la afectación de estos últimos, a la realización de una linfadenectomía pelviana.

Aproximadamente 20-30% de los pacientes con ganglios inguinales positivos, tendrán metástasis en los ganglios pélvicos y esta posibilidad de compromiso pelviano esta en relación al número de ganglios positivos en ingle.

Pacientes con un solo ganglio inguinal positivo tiene una muy baja probabilidad de presentar metástasis pélvicas, en contrapartida, la presencia de dos o más ganglios inguinales positivos se asocia con mayores posibilidades de metástasis a nivel pelviano. (127)

Los índices de curación en los estadios N+ varían de 0 a 66% y dependen del tipo de afectación metastásica (macro o microscópica), el número de ganglios comprometidos y la topografía de los mismos (inguinales superficiales, profundos o pelvianos). (128, 129, 130, 131)

Más discutible es la realización de extensas linfadenectomías inguinales y pelvianas cuando estos últimos ganglios se presumen ya comprometidos en la valoración preoperatoria mediante tomografía.

En general se acepta que aquellos pacientes con TAC positiva pélvica, no pueden ser curados solamente con la exceresis quirúrgica, por lo que este grupo de pacientes debe ser candidato a un tratamiento neo adyuvante o adyuvante, habitualmente con PQT.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

En ocasiones, si la linfadenectomía pelviana confirmase el compromiso metastásico masivo de los ganglios pélvicos, puede estar indicada la suspensión de la cirugía y eventualmente indicar un tratamiento alternativo con poliquimioterapia o radioterapia. (132, 133)

En caso de grandes conglomerados adenopáticos, puede estar indicada la resección paliativa de los ganglios inguinales con el fin de disminuir la morbilidad local y evitar las posibles complicaciones, fundamentalmente el compromiso de los vasos femorales. (98)

En suma: En pacientes con enfermedad ganglionar la linfadenectomía es mandatoria y la amplitud y profundidad de la misma debe incluir las cadenas inguinales superficiales y profundas. La resección del compromiso pelviano es más discutible, por su escaso beneficio y alta morbilidad.

QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PENE METASTÁSICO

En comparación con otros Cánceres urológicos, hay poca información sobre quimioterapia para el cáncer de pene avanzado, pues es un cáncer poco frecuente en los países que tienen mayor tradición en protocolos clínicos.

El carcinoma espinocelular del pene es considerado una enfermedad quimio sensible y la quimioterapia está indicada para pacientes que tienen enfermedad irreseccable o que tienen evidencia de metástasis a distancia. (134)

En casos seleccionados puede ser útil para lograr una cito reducción y permitir posteriormente una linfadenectomía de exceresis, lograr la remoción de la enfermedad tumoral en estos pacientes se acompaña de una ventaja en la sobrevida y lo que es más importante en la calidad de vida.

Las drogas clásicamente efectivas para el cáncer de pene son: cisplatino, bleomicina, metotrexate y vincristina.

Los mejores resultados son generalmente observados con combinaciones en base a cisplatino, aunque la toxicidad no es infrecuente (incluyendo muerte asociada al tratamiento). (135, 136, 137) La combinación sin cisplatino, de vincristina, bleomicina y metotrexate parece ser también eficaz. (138)

La quimioterapia adyuvante se recomienda en los pacientes con tumores p N2-3.

La quimioterapia neoadyuvante a la linfadenectomía se recomienda en pacientes con metástasis ganglionares irreseccables o recidivantes

En estos pacientes no está indicada la cirugía inicial porque la curación es improbable, la supervivencia es breve y la cirugía suele ser devastadora en cuanto a resultados estéticos y complicaciones asociadas.

Se destaca que las respuestas parciales a las terapias neoadyuvantes se ven con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad ganglionar bilateral, metástasis a este nivel de gran volumen (6-11 cm).

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

La neoadyuvancia con cisplatino y fluoracilo se recomienda dado que la supervivencia aumenta con respecto a los grupos no tratados.

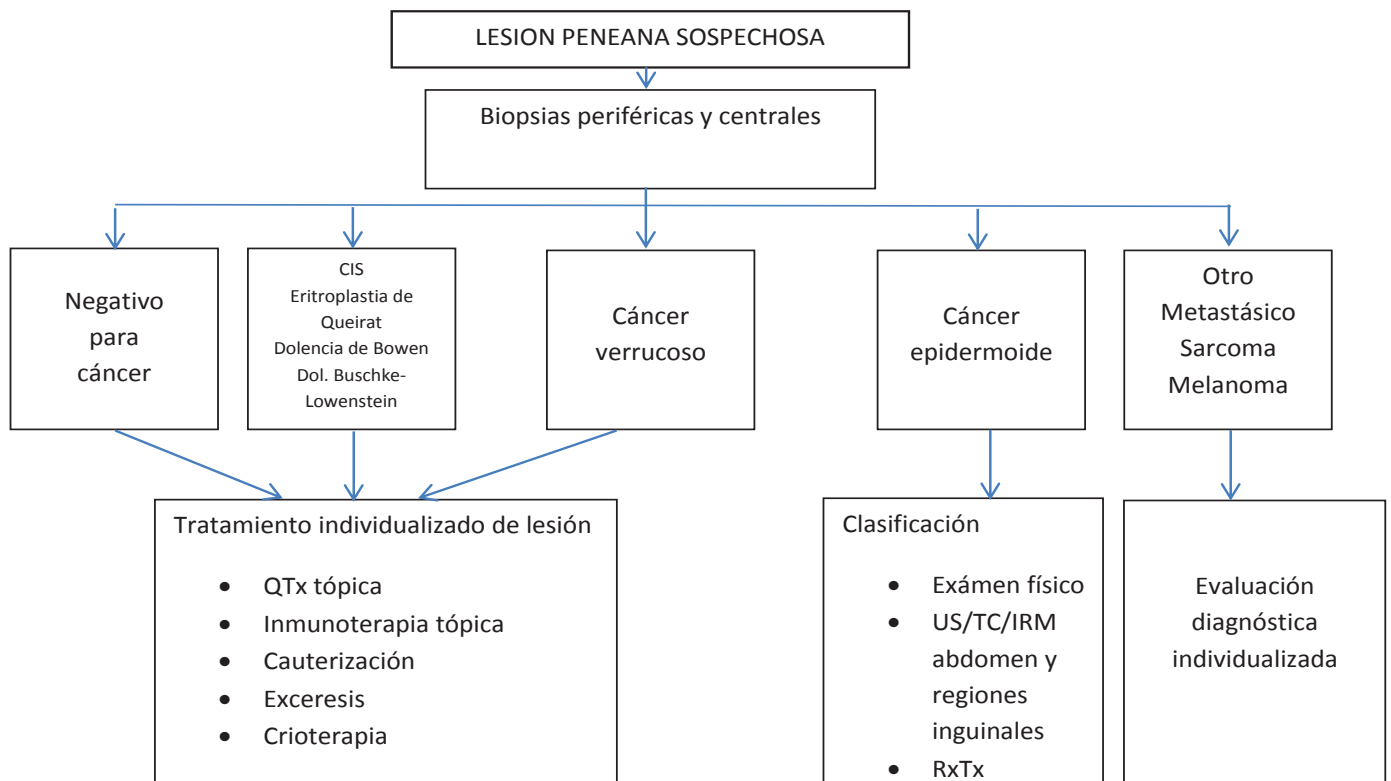
Los regímenes más utilizados hasta el momento son 12 ciclos semanales adyuvantes de BMP (cisplatino, bleomicina, metotrexato), destacando que se ha reportado una toxicidad inaceptable para la tasa de respuestas que están en el entorno del 40%.

Otros tratamientos son la combinación con paclitaxel, carboplatino o paclitaxel, cisplatino e ifosfamida con elevadas tasas de toxicidad reportadas. (139)

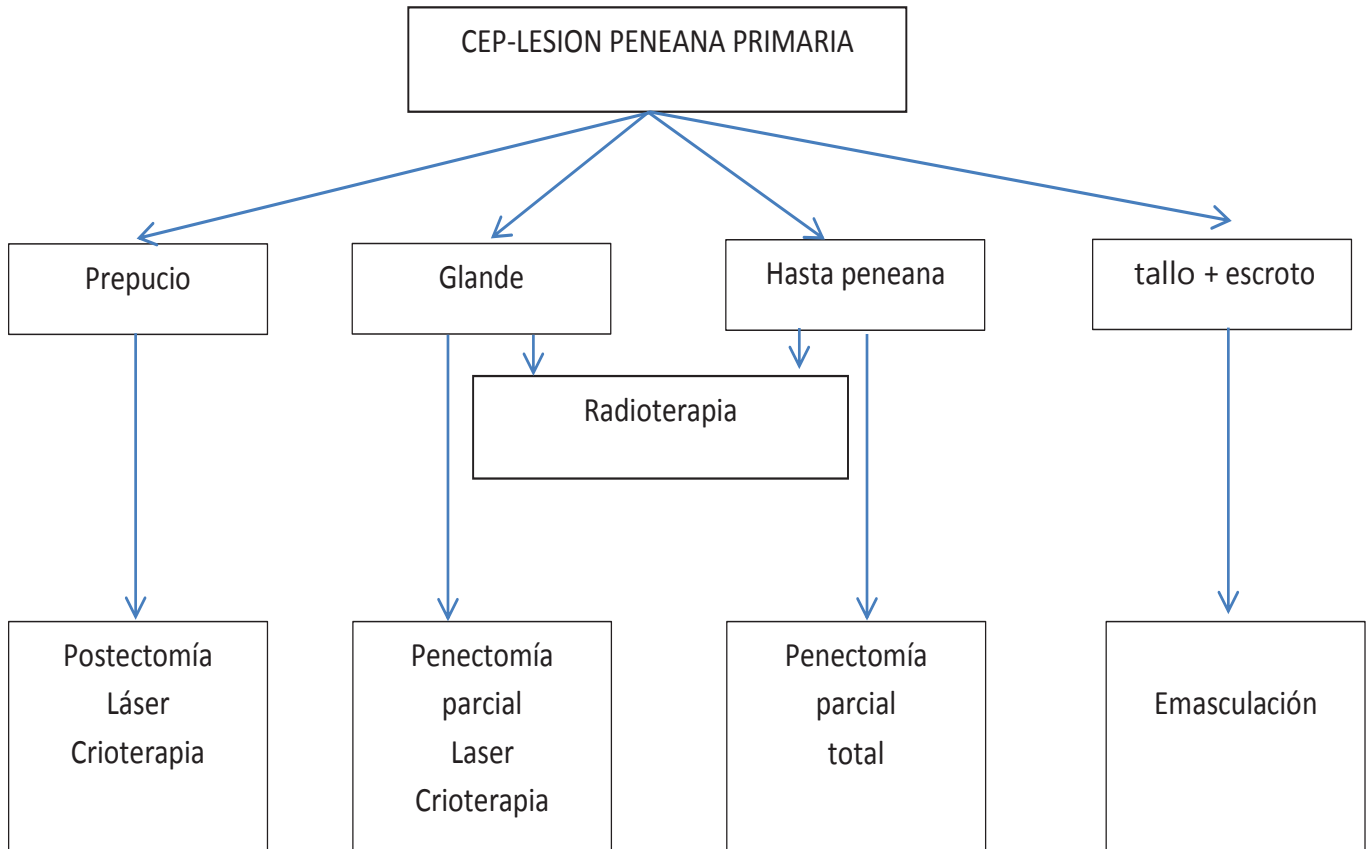
Hoy en día se recomienda la adyuvancia con taxanos asociados a 5-fluoracilo. Los taxanos parecen mejorar la eficacia de la quimioterapia con cisplatino y fluoracilo (o carboplatino) con muy buenos resultados preliminares dado que los datos hasta el momento no son suficientes y no hay estudios aleatorizados que abalen esta terapéutica con seguridad. (140, 141, 142, 143, 144, 145)

En suma: El rol de la QT en el carcinoma de pene es limitado y no se pueden hacer recomendaciones estandarizadas. Se puede indicar como neoadyuvancia en tumores irresecables buscando lograr la reseabilidad de los mismos o en casos seleccionados en los que se intenta la conservación del pene. Como adyuvante a la linfadenectomía se puede indicar en pacientes con enfermedad ganglionar N2-3. En la enfermedad sistémica su indicación es paliativa.

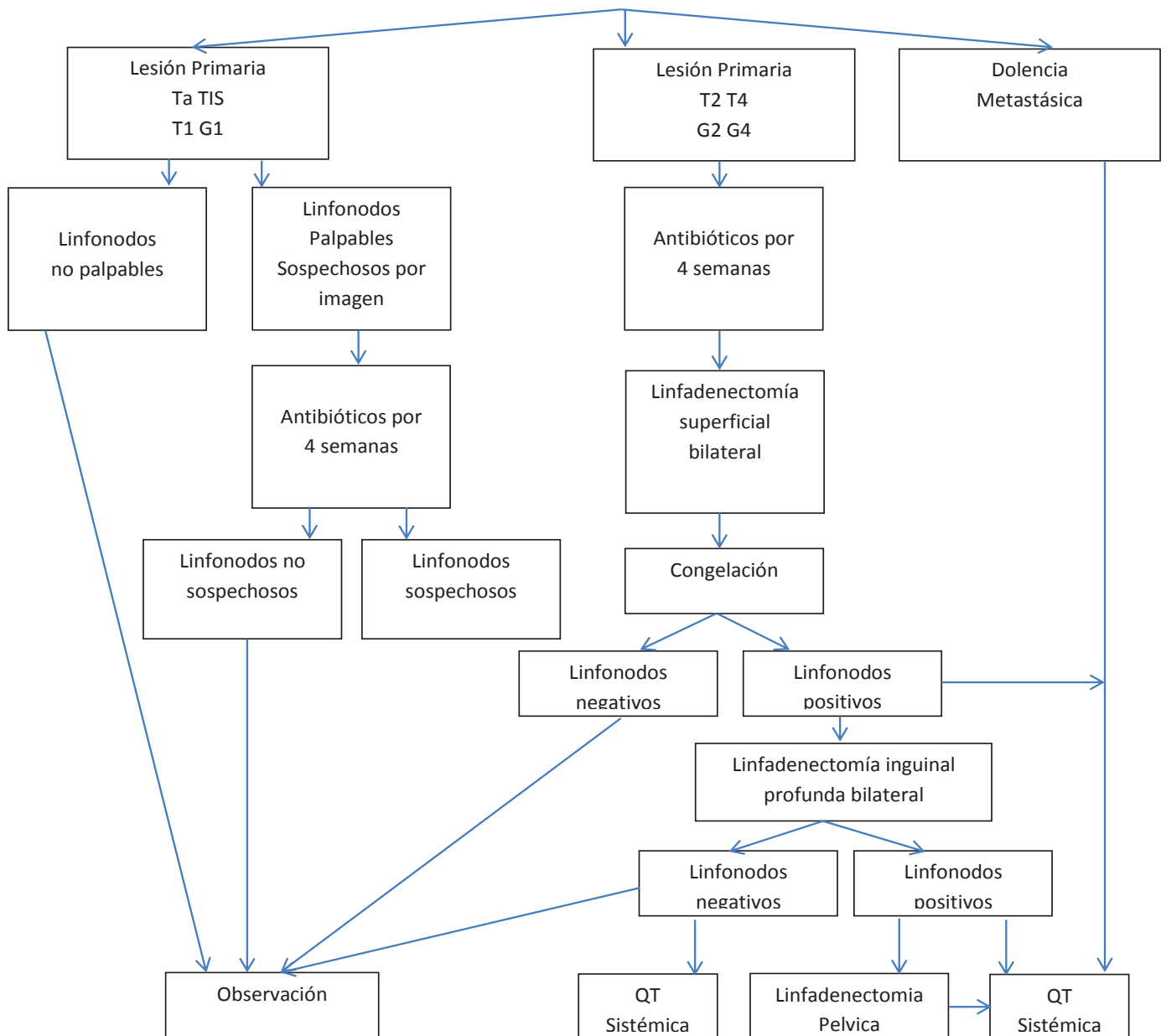
ALGORITMOS TERAPEUTICOS EN CÁNCER DE PENE ALGORITMO DIAGNÓSTICO FRENTE A UNA LESIÓN SOSPECHOSA



ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA TRATAMIENTO DE LA LESIÓN PENEANA



ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR:



En los Tumores pT1 G3, en pacientes con morbilidad elevada (diabéticos, obesos, inmunodeprimidos) y Tumores T2 G1, puede considerarse la Biopsia Dinámica del Ganglio Centinela previo a la Linfadenectomía.

Extraído de Lima Pompeo A, Vinicius M, Wroclawsk E.; Carcinoma Epidermoide de pene, Algoritmos en Urooncología; Elsevier, 2011, capítulo 10, p279-303

BIBLIOGRAFÍA

1. Bockzo S., Freed S.: Penile carcinoma in circumcised males. N. Y. States J. Med. 79:1903, 1979
2. Brunini R., Torloni H., Henson D. E., Gotlieb S. L. D., Souza J. P.M.: Cáncer no Brasil. Datos histopatológicos 1976-1980. Ministerio da Saúde, Rio de Janeiro, 1982
3. Fraley E. E., Zhang G., Sazama R., Lange P. H.: Cáncer of the penis. Prognosis and treatment. *Cáncer*, 55:1618, 1985
4. European Network of Cáncer Registries (2009). Lyon, France: IARC, 2009.
5. Barrios E, Vasallo JA, Alonso R., Garau M, Muñetti C. III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2002 – 2006. Comisión honoraria de lucha contra el cáncer 2010; 93
6. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge *Oncol* 2004 Apr;5(4):240-7.
7. Raouf M. Seyam,* Nabil K. Bissada, Alaa A. Mokhtar, Walid A. Mourad, Muhammad Aslam, Naser Elkum, Said A. Kattan and Kamal A. Hanash. Outcome of Penile Cáncer in Circumcised Men. *Journal of Urology*. Vol. 175, 557-561, February 2006
8. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J of Urol*. 170(2,part 1): 359-365, 2003
9. Vasallo JA, Barrios E: II- Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Comisión honoraria de lucha contra el cáncer 1999. Comparación de dos quinquenios 1989-1993 y 1994-1988; 256-257
10. Merrin C. E.: Cáncer of the penis. *Cáncer*, 45:1973, 1980.
11. Riveros M., Lebrón R. E: Geographical pathology of penis. *Cáncer*, 16:798, 1963
12. Mikhail G. R.: Cáncers, preCáncers, pseudoCáncers on the male genitalia. *J. Dermatol Surg Oncol* 6:1027, 1980
13. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, Doll R: Human papilloma-virus types 16 and 18 in carcinoma of the penis from Brazil. *Int J Cáncer* 1986;37:55-59
14. Atkins D: 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* January 23,1998; 47(RR-1): 88
15. Calandria L, Clavijo Eisele J: Condiloma acuminados y virus de papiloma humano. Implicancia en el cáncer genital. *Tendencias* 2001; 19: nov. 107-113
16. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cáncer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cáncer* 2006 Aug;119(4):888-93.
17. Munoz N, Castelisague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human Cáncer. *Vaccine* 2006 Aug;24(Suppl 3):S31-10.
18. Stankiewicz E, Kudahetti SC, Prowse DM, Ktori E, Cuzick J, Ambrosine L et al: HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol* 2009 Sep; 22:1160-8.
19. Huang CM. Human papillomavirus and vaccination. *Mayo Clin Proc* 2008 Jun;83(6):701-6.
20. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients reated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cáncer* 2001Jun;15;91(12):5-21
21. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cáncer* 2006 Sep;119(5):1078-81.
22. Srougi M, Seimon S D: Cáncer do penis. *Cáncer urológico*, pp 439-460. Sao Paulo, Platina, 1990
23. Johnson D. E., Lo R. K., Srigley J., Ayala A. G.: Verrucous carcinoma of the penis. *J. Urol*,

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

133:216, 1985.

24. Loughlin K. R.: Squamous cell carcinoma of the penis: diagnosis and staging. Oesterling J. E., Richie J. P.(eds): Urologic Oncology, pp 591-594. Philadelphia, WB Saunders Co, 1997

25. Seixal ALC, Ornellas AA, Marota A, et al: Verrucous carcinoma of the penis: retrospective análisis of 32 cases. J Urol 152:1476, 1994

26. McDougal WS: Verrucous carcinoma of the penis: retrospective analysis of 32 cases (editorial comment). J Urol 152:1478, 1994

27. Mikhail G.R.: Cáncers, preCáncers, pseudoCáncers on the male genitalia. J Dermatol Surg Oncol 6:1027, 1980

28. Schellhammer P. E, Grabstald H.: Tumors of the penis. In Walsh PC., Gittes R. E, Perlmutter A. D., Stamey T. A. (eds): Campbell's Urology, 5th edition, pp 1538- 1606. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986

29. Goette DK, Elgart M, DeVillez RL: Erythroplasia of Queyrat: treatment with topically applied fluorouracil. JAMA 232:934, 1975

30. Rosemberg SK, Fuller TA: Carbon dioxide rapid superpulsed laser treatment of erythroplasia of Queyrat. Urology 16:181, 1980

31. Bandieramonte G, Santoro O, Boracchi P, et al: Total resection of glans penis surface by CO2 laser microsurgery. Acta Oncol 25:575, 1988

32. Bissada NK: Conservative extirpative treatment of cancer of the penis. Urol Clin North Am 19:283, 1992

33. Grossman HB: Premalignant and early carcinoma of the penis and scrotum. Urol Clin North Am 19:221, 1992

34. Malloy TR, Wein AJ, Carpiello VL: Carcinoma of penis treated with neodymium: YAG laser. Urology 31:26, 1988

35. Goette D. K., Elgart M., DeVillez R. L.: Erythroplasia of Queyrat: treatment with topically applied fluorouracil. JAMA 232:937, 1975

36. Rosemberg S. K., Fuller T. A.: Carbon dioxide rapid superpulsed laser treatment of erythroplasia of Queyrat. Urology 16:181, 1980

37. Fraley E. E., Zhang G., Sazama R., Lange P. H.: Cáncer of the penis. Prognosis and treatment. Cáncer, 55:1618, 1985

38. Silverberg E.: Statiscal and epidemiologic data on urologic Cáncer. Cáncer, 69:692, 1987

39. Catalona, W. J.: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: technique and preliminary results. J. Urol, 140:306, 1988

40. DeKernion J. B., Tynberg P., Persky L., Fegen J. P.: Carcinoma of the penis. Cáncer 32:1256, 1973

41. Bandieramonte G., Santoro O., Boracchi P., et al: Total resection of glans penis surface by CO2 laser microsurgery. Acta Oncol 27:575, 1988

42. Wade T. R., Kopf A. W., Ackerman A. B.: Bowenoid papulosis of the penis. Cáncer 42:1890, 1978

43. Gross G., Hagedorn M., Ikenberg H., et al: Bowenoid papulosis: presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. Arch Dermatol 121:858, 1985

44. . Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile Cáncer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. Curr Opin Urol 2008 Jan;18(1):105-10.

45. 26. Suzanne Biehn Stewart, MDa, Richard A. Leder, MDb, Brant A. Inman, MDc. Imaging Tumors of the Penis and Urethra. Urol Clin N Am 37 (2010) 353–367

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

46. 3. Algoritmos em Uro-Oncología Pompeo, Antonio Carlos Lima; Wroclawski, Eric Roger; Sadi, Marcus Vinicius Elsevier Editora, Rio de Janeiro, Brasil, 2007
47. 1. Penile Cáncer. Pompeo A.C, Heinsm C.F, Abrams P. International Consultation on Penile Cáncer. Santiago, Chile, Nov 2009
48. 20. Tabatabaei S, Harisinghani M, McDougal WS. Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile Cáncer. *J Urol* 2005 Sep;174:923-7; discussion 927
49. Groves AM, Win T, Haim SB, et al. Non-[18F]FDGPET in clinical oncology. *Lancet Oncol* 2007;8(9):822-30.25.
50. Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-FDG positron emission tomography/Computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int.* 2009
51. 27. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009;56(2):339-45.
52. 24. Scher B, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cáncer. *J Nucl Med.* 2005;46(9):1460-5
53. Obalek S., Jablonska S., Beaudenon S., et al: Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 14:433, 1986
54. Sarkar F. H., Miles B. J., Plieth D. H., et al: Detection of human papillomavirus in squamous neoplasm of the penis. *J Urol* 147:389, 1992
55. Ayanaud O., Ionesco M., Barrasso R.: Penile intraepithelial neoplasia: specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cáncer* 74:1762, 1994
56. Morton , DL, Wen DR and Cochran AJ: A.J. Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studied by intraoperative mapping of the cutaneous lymphatics. Presented at the Second International Conference on Melanoma, Venice, Italy, October 16-19, 1989
57. Alonso O, De Los Santos R, Gambiani JP, Evaluación de ganglios regionales en pacientes con carcinoma de pene mediante dos técnicas nucleares: resultados preliminares. *Alasbimn Journal* 8(31): January 2006
58. . Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L, Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile Cáncer with sentinel node identification using the gamma probe. *Urology* 2001 Jul;58(1):65-8.
59. . Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile Cáncer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002 Jul;168(1):76-80.
60. . Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, Van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol* 2003 Sep;170(3):783-6.
61. . Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):170-7.
62. 8. Leijte JA, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):170-7
63. 9. Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L, Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile Cáncer with sentinel node identification using the gamma probe. *Urology* 2001 Jul;58(1):658
64. 10. Perdonà S, Gallo L, Claudio L, Marra L, Gentile M, Gallo A. [Role of crural inguinal lymphadenectomy and dynamic sentinel lymph node biopsy in lymph node staging in squamous-cell carcinoma of the penis. Our experience. *Tumori* 2003 Jul - Aug;89(4 Suppl):276-9
65. Penis. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cáncer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 447-55.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

66. Agrawal A, Pai D, Ananthkrishian N, et al, The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications, *BJU Int*, 2000, 85:299-301.
67. DeKernion JB, Tynberg P, Persky L, et al: Carcinoma of the penis. *Cáncer* 32:1256, 1973.
68. McDougal WS; Kirchner FK, Edwards RH, et al: Treatment of carcinoma of the penis: the case for pri-mary lymphadenectomy. *J Urol* 136:38, 1986.
69. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, et al: Carcinoma of the penis: analysis of 29 cases. *Cáncer* 49:2185, 1982.
70. Pompeo ACL, HeYns CF, Abrams P, (Ed.)-Penile Cáncer-international consultation on penile Cáncer. Societe internationale d'Urologie (SIU). *Urology* 2010; 1076(2,Suppl.):S1-S73
71. Horenblas S, Ban Tintern, H, Delemarre JFM, et al, Squamous cell carcinoma of the penis. Treatment of primary tumor. *JUrol.* 1992;147:1533-8
72. Schaffer AJ: Use of the CO2 laser in surgery. *Urol Clin North Am* 13:393, 1986
73. Carpiniello VL, Schoenberg M: Laser treatment of condyloma and other external genital lesions. *Semin Urol* 9:175, 1991
74. Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Bader MJ, Reich O, Schneede P. Organ-preserving neodymium-yttriumaluminiumgarnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int* 2010 Jan 19
75. Von Eschenbach AC: The neodymium-yttrium alumi-num garnet (Nd:YAG) laser in urology. *Urol Clin North Am* 13:381, 1986.G
76. Mohs FE, Snow SN, Larson PO: Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 19:291, 1992
77. Penile Cáncer. Pompeo A.C, Heinsm C.F, Abrams P. International Consultation on Penile Cáncer. Santiago, Chile, Nov 2007
78. Pompeo ACL: Tratamento Cirùrgico do Cáncer de Penis. *Urología Brasil* 2013, Cap 79,pp723-729
79. Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DVLN: Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol* 74:646, 1994
80. Azrif M, Longue JP, Swindell R, et al, External -beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin. Oncol. (R Coll Radiol.)*2006;18:320-5
81. Gerbaulet A, Lambin P: Radiation therapy of Cáncer of the penis: indications, advantages, and pitfalls. *Urol Clin North Am* 19:325, 1992.
82. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, et al. A prospective study of 100 cases of penile cáncer managed according to european association of urology guidelines. *BJU Int.* 2006;98:526-31
83. Azrif M, Logue GP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 May;18(4):320-5.
84. DeCrevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, et al. Long term results of brachytherapy for carcinoma of the glans. *Int J Radiol Biol Phys* 2009 Jul;74(4):1150-6
85. Algoritmos em Uro-Oncología Pompeo, Antonio Carlos Lima; Wroclawski, Eric Roger; Sadi, Marcus Vinicius Elsevier Editora, Rio de Janeiro, Brasil, 2007
86. Madej G, Meyza J: Cryosurgery of penile carcinoma: short report on preliminary results. *Oncology* 39:350, 1982.
87. KattanJ, Culine S, Droz JP, et al: Penile Cáncer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave- Roussy. *Urology* 42:559, 1993.
88. Mitropoulos D, Dimopoulos MA, Kiroudy- Voulgari A, et al: Neoadjuvant cisplatin and interferon-alpha 2B in the treatment and organ preservation of penile carcinoma. *J Urol* 152:1124, 1994.
89. Edsmyr E, Andersson L., Esposti P. L.: Combined bleomycin and radiation therapy in carci-

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

noma of the penis. *Cáncer*, 56:1257, 1985.

90. Paoly J, Ternesten Bratel A, Løvwhagen GB, Stenequist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):418-21.

91. Lerner SE, Jones JG, Fleischmann J: Management of re-current penile Cáncer following partial or total penectomy. *Urol Clin North Am* 21:729, 1994

92. Pompeo ACL: Tratamento Cirúrgico do Cáncer de Penis. *Urología Brasil* 2013, Cap 79, pp723-729

93. Kriegmar M, Rothenberg KW, Splizenpfell B, et al: Neodymium-YAG-laser treatment for carcinoma of the penis (Abstract 650). *J Urol* 143:351A, 1990.

94. Windahl T, Hellsten S: Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 154:1020, 1985.

95. Baez AP, Herrera JR: Invasive carcinoma of the penis: management and prognosis. Oesterling J. E., Richie J. P.(eds): *Urologic Oncology*, pp 604-617. Philadelphia, WB Saunders Co, 1997

96. Pompeo ACL: Tratamento Cirúrgico do Cáncer de Penis. *Urología Brasil* 2013, Cap 79, pp723-729

97. DeKernion JB, Tynbery P, Persky L, Fegen JP: Carcinoma of the penis. *Cáncer* 32:1256, 1973

98. Cap 44 -Lynch DF, Schellhammer PF: Penectomy and ilioinguinal dissection. Oesterling J. E., Richie J. P(eds): *Urologic Oncology*, pp 618-633. Philadelphia, WB Saunders Co, 1997

99. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009 Apr;27:169-77

100. Bo Dai, Ding Wei Ye, Yun Yi Kong, Xu Dong Yao, Hai Liang Zhang and Yi Jun Shen. Predicting Regional Lymph Node Metastasis in Chinese Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma: The Role of Histopathological Classification, Tumor Stage and Depth of Invasion. *The Journal of Urology*. Vol. 176, 1431-1435, October 2006

101. Chaux A, Reuter V, Lezcano G, Velasquez EF, Torras J, Cubilla AL : Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and non recurrent squamous cell carcinoma of the penis. A study of 81 cases. *Am J Surg Pathol* 2009 Sep;33(9):1299-306

102. Ornellas, A. A., Seixas, A. L., Marota, A., Wisnescky, A., Campos, F. and de Moraes, J. R.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*, 151: 1244, 1994

103. Horenblas S, Van Tinteren H: Squamous cell carcinoma of the penis. IV Prognostic factors of survival: Analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol* 1994;151:1239

104. Villavicencio H, Rubio Briones J, Regalado R et al.: Grado, estadio local y patrón de crecimiento como factor pronóstico en el carcinoma de pene. *Eur Urol* 1999;6:144-14

105. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al.: Corpus cavernosum invasion and grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992;22:115-118

106. Senthil Kumar, M. P., Ananthakrishnan, N. and Prema, V. Predicting regional lymph node metastasis in carcinoma of the penis: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel lymph node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy. *Br J Urol*, 81: 453, 1998

107. Horenblas, S.: Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int*, 88: 467, 2001

108. Slaton, J. W., Morgenstern, N., Levy, D. A., Santos, M. W., Jr., Tamboli, P., Ro, J. Y. et al: Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated Cáncer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous Cáncer. *J Urol*,

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

165: 1138, 2001

109. Martins, A. C., Faria, S. M., Cologna, A. J., Suaid, H. J. and Tucci, S., Jr.: Immunoexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. *J Urol*, 167: 89, 2002

110. Lopes, A., Bezerra, A. L., Pinto, C. A., Serrano, S. V., de Mello, C. A. and Villa, L. L.: p53 As a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol*, 168: 81, 2002

111. Vincenzo Ficarra, Filiberto Zattoni, Walter Artibani, Andrea Fandella, Guido Martignoni, Giacomo Novara, Tommaso Prayer Galetti, Tiziano Zambolin, Michael W. Kattan and G.U.O.N.E. Penile Cáncer Project Members. Nomogram Predictive of Pathological Inguinal Lymph Node Involvement in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Penis. *The Journal of Urology*. Vol. 175, 1700-1705, May 2006

112. Cattani MW, Ficarra V, Artibani W, et al. GUONE Penile Cáncer Project Members. Nomogram predictive of Cáncer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006 Jun;175(6):2103-8.

113. Hardner GJ, Bhanalaph T, Murphy GP, et al: Carcinoma of the penis: analysis of therapy in 100 consecutive cases. *J Urol* 108:428, 1972.

114. Pompeo AC, Extended lymphadenectomy in penile Cáncer. *Can J Urol*. 2005;2:30-6

115. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur. Urol* 2005; 47:601-6

116. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Jansen L, Nieweg OE, Meinhardt W. et al: Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. *Eur J Nucl Med*, 28:581,2001.

117. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt R, Valdes Olmos RA, Nieweg OE and Horenblas S: Dynamic sentinel node biopsy for penile Cáncer: reability of staging technique. *J. Urol* 168:76, 2002.

118. Pompeo ACL, HeYns CF, Abrams P, (Ed.)-Penile Cáncer-international consultation on penile Cáncer. Societe internationale d'Urologie (SIU). *Urology* 2010; 1076(2,Suppl.):S1-S73

119. Ekstrom T, Edsmyr F: Cáncer of the penis: a clinical study of 229 cases. *Acta Chir Scand* 115:25, 1958

120. Catalona WJ: Role of lymphadenectomy in carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 7:85, 1980

121. Lesser JH, Schwarz H II: External genital carcinoma: results of treatment at Ellis Fischel State Cáncer 8:1021, 1955

122. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al: Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 136:38, 1986

123. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: technique and preliminary results. *J Urol*. 1988; 140:306-10

124. Pompeo AC, Extended lymphadenectomy in penile Cáncer. *Can J Urol*. 2005;2:30-6

125. Pompeo ACL, HeYns CF, Abrams P, (Ed.)-Penile Cáncer-international consultation on penile Cáncer. Societe internationale d'Urologie (SIU). *Urology* 2010; 1076(2,Suppl.):S1-S73

126. Malzyner A, Pompeo ACL, Camponero R, Alfer JR. W, Donato EM, et al, Chemotherapy with cisplatinum methrotexate, mitomycin C and bleomycin, (PAMB) in penile carcinoma. *Proceedings of American society of clinical oncology* 1994; 13:191(Abs.551)

127. Horenblas S: Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *BJ Urol* 88:473, 2001.

128. Puras A, Rivera J: Inguinal and pelvic lymphadenectomy for penile Cáncer. *Urol Clin North Am* 3:81, 1995

129. Srinivas V., Morse M. J., Herr H. W., Sogani P. C., Whitmore W. F. Jr.: Penile Cáncer:

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

relation of extent of nodal metastasis to survival. *J. Urol.*, 137:880, 1987

130. Fowler JE Jr: Sentinel lymph node biopsy for staging penile Cancer. *Urology* 23:352, 1984

131. Lynch DF, Schellhammer PF: Tumors of the penis. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): *Campbell's Urology*, 7th edition. Philadelphia, WB Saunders Co

132. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al: Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 136:38, 1986

133. Cabanas R. M.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cáncer*, 39:456, 1977

134. Pettaway C, et al. Treatment of visceral or bulky/unresectable regional metastases of penile Cancer. In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P, (ed.-penile Cancer.) *Societe internationale d'urologie (SIU)*. Montreal, QC, Canada, 2009:175-191

135. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cáncer* 65:433-438, 1990

136. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 161:1823-5, 1999

137. Corral DA, Sella A, Pettaway CA, et al: Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. *J Urol* 160:1770-4, 1998

138. Pizzocaro G, Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27:823-4, 1988

139. Jonatan Woxman. *Urologicals Cáncer, The Clinical Management of Penile Cancer* Rajiv Sarin, Hemant B. Tongaonkar, and Reena Engineer . Stephen W. Leslie, M.D., F.A.C.S. *Urology*, Third Edition. Pag.453

140. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988;27(6b):823-4.

141. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32(1):5-15.

142. Dexeus F, Logothetis C, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991 Nov;146(5): 1284-7

143. Leijte JAP, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):488-94

144. Barmejo C, Busby JK, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1335-8

145. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):546-51

ANEXO

LINFADENECTOMIA INGUINAL LAPAROSCOPICA EN CÁNCER DE PENE (VIEL)

**Dres Ruben Suarez Besio
Miguel Machado Bairo
Servicio de Urologia - Hospital Pasteur**

INTRODUCCION

El cáncer de pene es una enfermedad relativamente rara en los Estados Unidos y Europa, siendo más frecuente en los países en desarrollo.

En Uruguay la incidencia va del 1.2 a 2 por cada 100000 habitantes para el período 2005 - 2009 siendo máxima en el departamento de Rivera con un 2.79 y la menor en el departamento de Paysandú con un 0,12. (1)

El foco inicial de diseminación es hacia los ganglios inguinales, que llega a un compromiso al momento del diagnóstico de casi el 30%.

La extensión a los ganglios pélvicos y órganos viscerales ocurre en una fase tardía de la enfermedad.

La enfermedad que compromete los ganglios inguinales es considerada aún una enfermedad potencialmente curable.

La enfermedad inguinal no tratada es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer de pene.

El tratamiento quirúrgico a través de la linfadenectomía inguinal radical permite un excelente control local de la enfermedad.(2 3 4)

Varios estudios a han mostrado que la linfadenectomía profiláctica ofrece beneficio en la supervivencia a los pacientes con cáncer de pene cuando es comparada con la linfadenectomía de rescate en aquellos pacientes que se encuentran en vigilancia de compromiso linfonodal y que se manifiesta en la evolución de la enfermedad.(5)

A pesar de los evidentes beneficios de la cirugía indicada al diagnóstico, la morbilidad quirúrgica de la linfadenectomía extensa es significativa.

Series históricas mostraban elevados índices de complicaciones, las cuales restringían mucho la indicación de cirugía precoz (5 6)

Relatos actuales han mostrado que con adecuados cuidados técnicos durante la cirugía y en el postoperatorio, el índice de complicaciones puede ser reducido a un 50%(5 6 7)

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

En los últimos 20 años, todos los esfuerzos para reducir la morbilidad en el manejo del compromiso ganglionar fueron basados en procedimientos quirúrgicos con reducción del área de resección o el uso del ganglio centinela a través de la centellografía pero por desgracia estas técnicas se han acompañado de un alto porcentaje de recidiva inguinal tardía que llega al 15%, con un compromiso en la sobrevida del paciente. (8 9 10 11 12)

Las cirugías mínimamente invasivas ablativas, incluyendo las endoscópicas y laparoscópicas, han sido ampliamente aceptadas y aplicadas en urología, con beneficios comprobados para reducir la morbilidad sobre la técnica abierta convencional para diversas indicaciones. (13 14)

Hasta el 2003 ninguna comunicación de la técnica endoscópica había sido descrita para linfadenectomía inguinal. Bishoff e col fueron los primeros en reportar la factibilidad de la excérsis de los ganglios inguinales a través de una técnica endoscópica subcutánea modificada en 2 cadáveres (15)

Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VIEL) es una técnica nueva recientemente descrita y desarrollada con la propuesta de reducir la elevada morbilidad de la cirugía convencional sin perjudicar la chance de control oncológico loco-regional de la dolencia.(16)

El primer caso en humanos fue realizado en el 2006 por el Dr. Tobías Machado en la Facultad de Medicina de ABC, Sao Paulo Brasil (17)

La experiencia con esta técnica ha ido aumentando paulatinamente, Sotelo y cols publican un estudio multicéntrico, su experiencia con linfadenectomía inguinal video endoscópica simplificada y con cortes por congelación con extensión de ésta cuando los ganglios estuvieran comprometidos. Sugieren también que ocurre una disminución de la morbilidad de esta operación cuando es comparada a series relatadas de cirugía abierta. (18)

Nosotros en el Hospital Pasteur comenzamos con esta técnica en aquellos pacientes que no tenían ganglios palpables y si indicación de linfadenectomía inguinal por presentar alto riesgo de diseminación linfática como ser: estadío clínico (TNM) T2-3, alto grado histológico 2 o 3 o embolización linfática o vascular. Ya en el año 2006 realizamos los 2 primeros pacientes y que fueron presentados en el Congreso Uruguayo de Urología de ese año.(19)

Posteriormente en el Congreso de Urología en el año 2009 ya fueron presentados 11 procedimientos realizando siempre un lado por vía endoscópica y el otro lado de forma convencional. (tabla) (20)

VARIABLE	MEDIA
Tiempo	120 min (90- 150)
Estadía Hospitalaria	6 (3 – 10)
Nº Ganglios	7 (4 – 11)

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Estos procedimientos nos permitieron concluir que en ninguno de los pacientes realizados ocurrieron eventos a nivel de la piel como ser necrosis o infección, que si pasaron con la técnica abierta clásica, quizás por que los abordajes endoscópicos se encuentran alejados del área de disección.

Tampoco observamos linfedema; el numero de ganglios fue en aumento conforme se fue avanzando en los procedimientos y tuvimos un 30% de linfocelos de escaso tamaño de 100 a 150cc que fueron manejados en forma conservadora.

Mas recientemente participamos en un trabajo cooperativo con el Hospital Alberto Cavalcanti de Minas Gerais Brasil donde sumamos la experiencia de nuestra con ésta técnica en pacientes N0 y ellos aportaron su trabajo en pacientes con ganglios palpables N1 que no estaban adheridas a estructuras vecinas donde se demostró que también en casos en que los pacientes presentan adenopatías palpables la linfadenectomía endoscópica es factible. (21)

También hay algunas dificultades de ejecución cuando hablamos de la técnica endoscópica pura:

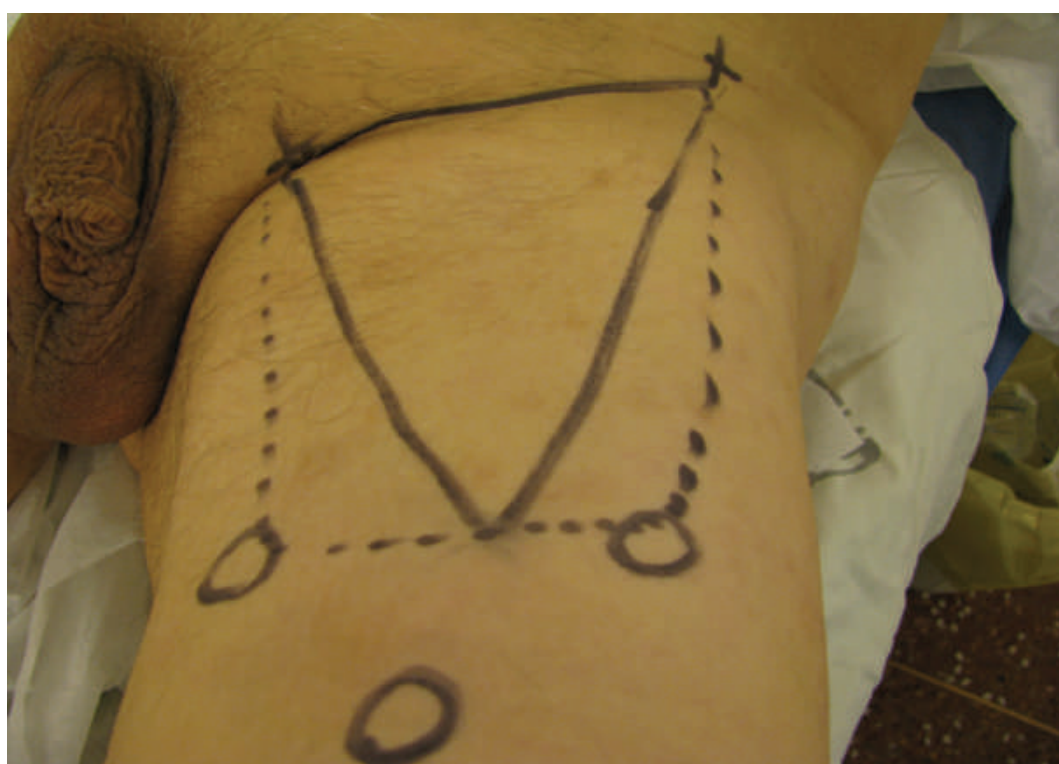
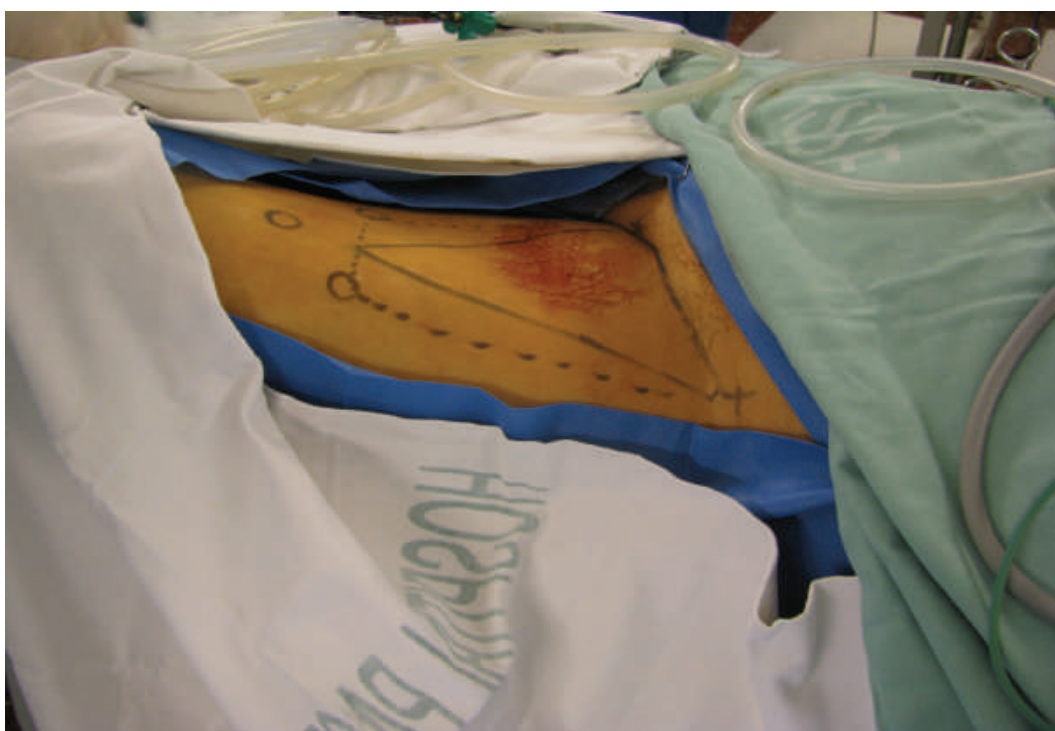
- 1) El espacio de trabajo es pequeño y demanda paciencia con frecuentes entradas y salidas de la cavidad para limpiar la óptica
- 2) Las maniobras de los instrumentos convencionales pueden ser limitadas por la posición del miembro con necesidad de constantes movimientos de la mesa quirúrgica en diferentes tiempos de la intervención
- 3) La ergonomía para el cirujano es dificultada en algunos pasos de la cirugía, especialmente cuando se aborda el vértice del triángulo femoral donde las pinzas están perpendiculares a la piel y los hombros del cirujano mas elevados.
- 4) La linforrea es un problema a resolver, dado que la cauterización tanto con bisturí monopolar como armónico no logra una adecuada linfostasis teniendo como única solución un clipado exhaustivo y prolijo de todos los vasos linfáticos, lo que redundara en un menor tiempo de permanencia del drenaje.

También se han utilizado sellantes biológicos en el lecho operatorio pero por el momento no han resultado ser eficaces, lo que sugiere que no hay cola que sustituya el clipado de los vasos linfáticos de mayor tamaño.

TECNICA QUIRÚRGICA

1. Posición y preparación del miembro inferior

La pierna a operar es flexionada sobre el muslo de manera de evidenciar el triángulo femoral que es marcado sobre la piel con tinta. Luego del marcado la pierna a ser operada se coloca en abducción. Fig 1 y 2



CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Para realizar la linfadenectomía inguinal endoscópica el monitor de video es colocado del lado contrario a ser operado a la altura de la cintra pelvica del paciente, si simultaneamente es realizada cirugía abierta la torre es colocada en sentido más cefálico.

2. Accesos iniciales conformación del equipo

El 1º acceso es realizado a 2 cm del vértice del triángulo femoral en sentido distal. Se realizan incisiones e 1cm de la piel y el subcutáneo, por debajo de la fascia de Scarpa, donde es creado el espacio subcutáneo con el dedo, tijeras y la óptica, puede también ser utilizado un balón disector para tal fin. Fig.3

Para el segundo acceso se realiza una segunda incisión, 6 cm lateralmente la vértice también se disecciona el espacio de trabajo y se juntan con el anterior, en ocasiones es posible identificar el trayecto de la safena para emplazar éste.

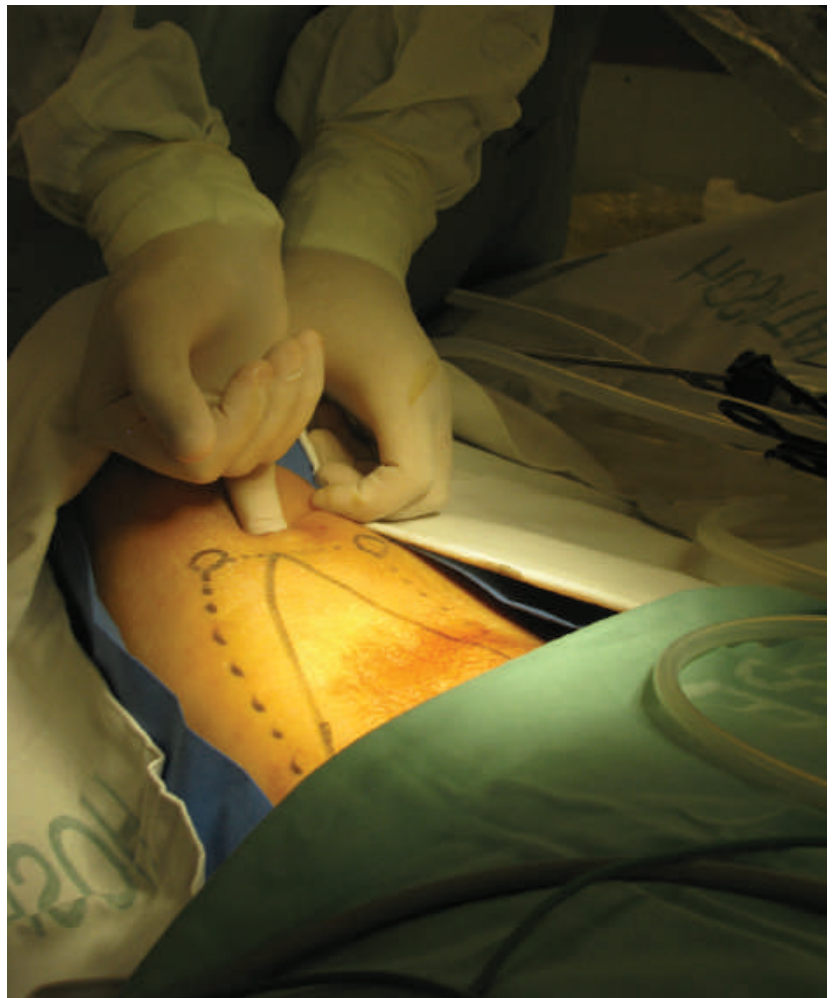
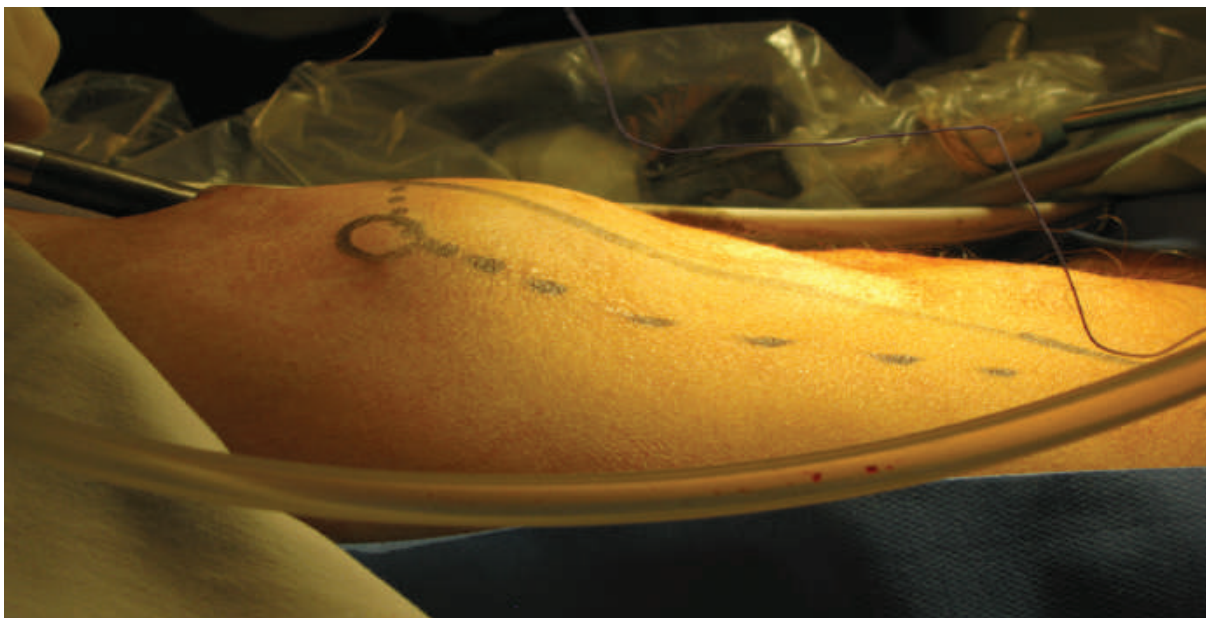


Fig3. Disección digital del 1º acceso donde ira la óptica

Fig.4 Comienzo de la insuflación del espacio de trabajo con gas carbónico



CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Ambas incisiones son colocados trocares de 10mm y fijados a la piel. En el 1º acceso inicial se introduce la óptica de 30 o 0 grados y en el segundo trocar el bisturí se armónico monopolar y el clipador.

Un tercer trocar de 5mm se coloca en una posición simétrica al segundo acceso, 6 cm lateralmente al vértice del triángulo femoral, para pinzas de presión y aspirador.

El cirujano y el asistente operan lateralmente al miembro de pie o sentados en una silla confortable

El espacio es completado a través de la insuflación inicial con CO2 a una presión de 10mmHg con rápida distensión del espacio.

La transiluminación permite una buena orientación y progresión del área disecada así como para mantener un buen espesor del tejido subcutáneo. Fig.5



Fig. 5 Emplazamiento final de los trocares.

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

Se disecan el músculo aductor largo y el Sartorio los cuales corresponden respectivamente a los límites medial y lateral del triángulo femoral.

En esta etapa, la vena Safena Interna es identificada sobre el músculo aductor largo, y disecada hasta su cayado en caso de preservación.

Se procede a la sección de las fascias del aductor, Sartorio y la vaina femoral a nivel del vértice del triángulo, para acceder a las ganglios profundos que deben ser disecados por separado de los superficiales.

Se realiza esqueletización de los vasos femorales hasta el cayado de la vena Safena, teniendo cuidado de no lesionar ramas del nervio femoral localizados lateralmente a la arteria.

En los casos de preservación de la vena Safena Interna sus tributarias serán ligadas con clips metálicos. Hay que ser extremadamente meticulosos en el clipado de los vasos linfáticos, siendo este un detalle técnico de suma importancia como ya fue expuesto.

También ha sido descrita la linfadenectomía endoscópica asistida por robot donde son reproducidos los pasos de la cirugía laparoscópica, siendo la mayor ventaja de ésta el confort del cirujano y la flexibilidad de los instrumentos que son cuestiones relevantes en la técnica endoscópica pura.

La mayor desventaja del empleo del robot para esta indicación es el costo, una vez que la mayor parte de los servicios mundiales donde el cáncer de pene prevalece es en países en desarrollo y aún no están equipados con esta técnica.

En los países desarrollados con grandes centros de referencia en el tratamiento del cáncer, la técnica robótica se podrá establecer como una excelente opción menos invasiva.

Una experiencia mundial más amplia, con estudios multicéntricos en colaboración serán necesarios para definir el papel que jugará esta técnica nueva en el abordaje de las adenopatías inguinales.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Comisión Honoraria de la Lucha Contra el Cáncer del Uruguay Período 2005 - 2009
- 2) Ornellas, A. A., Correia Seixas, A. L., Marota, A., Wisnesky, A., Campos, F. and de Moraes, J. R.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*, 151: 1244-1249, 1994.)
- 3) Abi-Aad, A. S. and deKernion, J. B.: Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for Cáncer of the penis. *Urol Clin North Am*, 19: 319, 1992 .
- 4) Theodorescu, D., Russo, P., Zhang, Z. F., Morash, C. and Fair, W. R.: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol*, 155: 1626, 1996.
- 5) Bevan-Thomas, R., Slaton, J. W. and Pettaway, C. A.: Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cáncer Center experience. *J Urol*, 167: 1638, 2002.
- 6) Catalona, W. J.: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol*, 140: 306, 1988.)
- 7) Lopes, A., Rossi, B. M., Fonseca, F. P. and Morini, S.: Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. *Cáncer*, 77: 2099, 1996.
- 8) Lont, A. P., Horenblas, S., Tanis, P. J., Gallee, M. P. W., van Tinteren, H. and Nieweg, O. E.: Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol*, 170: 783, 2003
- 9) Horenblas S.: Preoperative lymphoscintigraphy and dynamic sentinel node biopsy for staging penile Cáncer: results with pathological correlation. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1261I.
- 10) Cabanas RM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in urology. *Cáncer Treat Res.*;127:151-66; 2005.
- 11) DíAncona CA, de Lucena RG, Querne FA, Martins MH, Denardi F, Netto NR Jr: Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy . *J Urol.*; 72(2):498-501,2004
- 12) Machado MT, Molina Jr WR, Tavares A, Forseto Jr PH, Juliano RV and Wroclawski ER: Comparative study between videoendoscopic inguinal lymphadenectomy(VEIL) and standard open procedure for penile Cáncer: preliminary surgical and oncological results. *J Urol.*; 173(4):226,2005 Abstract 834.
- 13) Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate Cáncer. *J Urol* ; 145: 988-93,1991.
- 14) Roumeguère T, Bollens R, Quackels T, Bossche MV, Zlotta AR, Schulman CC. Laparoscopy in urology.:*Rev Med Brux*. 2003 Oct ; 24 (5): 400-7.
- 15) Bishoff JA, Lackland AFB, Basler JW, Teichman JM,Thompson IM: Endoscopy subcutaneous modified inguinal lymph node dissection (ESMIL) for Squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*,169(4):78, , 2003 Abstract 301.
- 16) Tobias-Machado M, Tavares A, OrnellasAA,Molina WRJr.,Juliano RV , Wroclawski ER.Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy: A New Minimally Invasive Procedure for Radical Management of Inguinal Nodes in Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma. *J Urol* 2007; 177(3):953ñ958.
- 17) Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR Jr, Zambon JP, Medina JA, Forseto PH Jr, Juliano RV, Wroclawski ER.Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure.*Arch Esp Urol*. 2006 ;59(8):849-52
- 18) Sotelo R, Sanchez-Salas R, Carmona O, Garcia A, Mariano M, Neiva G, Trujillo G, Novoa

CAPITULO IV - CÁNCER DE PENE

- J, Cornejo F, Finelli A. Endoscopic lymphadenectomy for penile carcinoma. J Endourol. 2007 Apr;21(4):364-7
- 19) R. Suarez, R. Decia, M.Machado, H. Campolo, C. Arroyo. Linfadenectomía Inguinal Video-asistida en Cáncer de Pene, un nuevo recurso T. libre en 7º Congreso Uruguayo de Urología y 5º Simposio Internacional de Uro-Oncología 24-26 nov/2006)
- 20) R. Suarez, R. Decia, M. Machado; D. Abreu, H. Campolo Linfadenectomía Inguinal Video-asistida 11 procedimientos T. Libre y L.Ing. Video-asistida en C. de Pene Detalles Técnicos. Video en VIII Cong. Uruguayo de Urología Diciembre/2009)
- 21) P. Romanelli a, R. Nishimoto a, R. Suarez b, R. Decia b, D. Abreu b, M. Machado b, C. Arroyo b, H. Campolo b, E. Campos b, A.S. Carlos c, , M. Tobias-Machado c. Linfadenectomia Inguinal vídeo endoscópica: resultados quirúrgicos y oncológicos Actas Urol Esp. Vol. 37. Núm. 05. Mayo 2013
- 22) Josephson DY, Jacobsohn KM, Link BA, Wilson TG. Robotic-assisted endoscopic inguinal lymphadenectomy. Urology. 2009;73:167-71.
- 23) Robotic-assisted inguinal lymph node dissection: A preliminary report. Dogra PN, Saini AK, Singh P. Indian J Urol. 2011 Jul;27(3):424-7.U

CAPITULO V

CÁNCER DE TESTÍCULO

**Dr. Levin Martínez, Dr. Diego Book , Dr. Rodrigo Melogno,
Dr. Maximiliano Uturburu, Dr. Leonardo Perroni, Dr. Martin Varela**

CÁNCER DE TESTÍCULO

INTRODUCCIÓN

Este tumor ha tenido en los últimos 10 años algunos avances que buscan mantener la cura de los tumores de bajo riesgo disminuyendo la morbilidad de los tratamientos y lograr mejorar la sobrevida de los pacientes de alto riesgo.

No ha habido mayores avances en las etapas diagnósticas o estadificadoras, los marcadores de uso clínico continúan siendo la Alfa-feto-proteína, Beta.HCG y LDH y el PET no es superior a la TAC o RM en la estadificación inicial de los tumores germinales.

Los mayores cambios han venido por la revalorización de la linfadenectomía como tratamiento en E1 de TNS, la tendencia a las linfadenectomías ampliadas en detrimento de las linfadenectomías restringidas y el concepto que la resección de masas residuales post PQT debe incluir también la linfadenectomía de todo el retroperitoneo.

Pero también debe tenerse en cuenta que una mala linfadenectomía puede transformar un tumor que inicialmente es de bajo riesgo en un tumor que recidive con elementos de alto riesgo. Ninguna PQT de rescate podrá compensar una linfadenectomía insuficiente.

El PET encontró su mayor valor en el estudio de las masas residuales post PQT mayores de 3 cm en TS, en estos casos el excelente Valor Predictivo Negativo del PET puede condicionar la vigilancia de una masa residual que, de otra forma, sería candidata a resección quirúrgica con la conocida morbilidad de la linfadenectomía de rescate en TS.

La Cirugía Mínimamente Invasiva aún continúa siendo limitada a centros de referencia, recordando siempre que el pronóstico de estos pacientes está condicionado por la correcta excresis de todas las cadenas ganglionares que deban extirparse.

El régimen de PQT PEB se consolida como el más eficiente, aún en pacientes de mal pronóstico.

GENERALIDADES

El cáncer de testículo constituye la neoplasia más frecuente en hombres entre 15 y 35 años.

Se distinguen dos grandes tipos histológicos seminomas (TS) y no seminomas (TNS) cada uno con diferente encare terapéutico y pronóstico.

Si bien la gran quimiosensibilidad de estos tumores hace que el pronóstico sea optimista aún en estadios metastásicos, aproximadamente 20% de estos enfermos fallecen por su enfermedad neoplásica.

Una correcta identificación de los factores pronósticos y la búsqueda de nuevos regímenes quimioterápicos constituyen uno de los desafíos actuales de esta enfermedad.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

EPIDEMIOLOGIA

INCIDENCIA

Los tumores germinativos de testículo representan el 0,5% de las neoplasias del sexo masculino con una incidencia en EEUU de 1 cada 50.000 hombres y una probabilidad de desarrollar cáncer testicular durante toda la vida del 0,2%.

La incidencia actual en Europa es de 6,3/100.000/año (1)

En nuestro país, presenta una incidencia global de 5,17/100.000 habitantes, con un máximo de 13,18/100.000 habitantes entre los 30 y 34 años. (2)

A pesar de su baja incidencia global constituye el proceso maligno más frecuente en hombres de 15 a 35 años y en nuestro medio se estimaba en la década del 70 que cada urólogo trataba promedialmente un nuevo caso por año.

Es 5 a 8 veces más frecuente en países de América respecto a Asia, y en EEUU 3 veces más frecuente en blancos. (3,4)

La incidencia de tumores testiculares en varones portadores de VIH es 57 veces superior a la incidencia media, los tumores testiculares constituyen así la tercera neoplasia maligna relacionada con el SIDA. (5)

La mayoría de las neoplasias son tumores malignos de células germinales con una proporción de tumores seminomatosos (TS) mayor que en la población general. (6)

La incidencia en pacientes receptores de transplantes de órganos es 20 a 50 veces mayor que en la población general. (7)

EDAD:

La incidencia máxima se observa entre los 20 y 40 años con diferencias de acuerdo al tipo histológico.

El seminoma tiene una incidencia máxima entre los 35 y 39 años, el seminoma espermatocítico afecta con mayor frecuencia a mayores de 50 años. (8) El carcinoma embrionario y teratocarcinoma se observan sobre todo entre los 25 y 35 años.

El coriocarcinoma entre los 20 y 30 años. Los tumores del saco vitelino son la neoplasia más comunes en lactantes y niños. (9, 10) Los linfomas testiculares se ven fundamentalmente en mayores de 50 años.

BILATERALIDAD:

2 a 3% de los tumores testiculares son bilaterales y ocurren en forma sincrónica o asincrónica; es más común observar un cuadro histológico similar en ambos testículos y el seminoma es la variedad más común.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

ETIOPATOGENIA

Los datos experimentales y clínicos sustentan hoy la importancia de los factores congénitos en el cáncer testicular, es probable que el desarrollo normal de la célula germinativa sea alterado por la criptorquidia, disgenesia gonadal, factores hereditarios, carcinógenos químicos o la orquitis.

Se plantean 2 modelos para el origen de los tumores testiculares:

- 1) este modelo se basa en un bloqueo de la evolución de las espermatogonias fetales, esto llevaría a una división celular anómala y con la estimulación hormonal gonadotrófica luego del nacimiento, se produciría un crecimiento celular anárquico
- 2) otro modelo se basa en un "crossing over", que lleva a una hiperexpresión del gen CCND2 y a un aumento de copias del p12, impidiendo la apoptosis celular y generando inestabilidad genómica (11)

El desarrollo de TCG está determinado por una serie de eventos genéticos y ambientales que se producen principalmente durante el desarrollo testicular fetal pero en parte también después del nacimiento. (12)

La lesión precursora de casi todos los TCG es neoplasia intratubular de células germinales no clasificados (IGCNU), células germinales malignas confinadas a los túbulos seminíferos (carcinoma in situ).

Se acepta que la génesis de los TGC es el desarrollo de IGCNU in-útero, con factores predisponentes como niveles elevados de estrógenos maternos o toxinas del ambiente con actividad estrogénica y una alteración constante en el cromosoma 12p. (13)

Se cree que la proliferación de células IGCNU ocurre durante la pubertad, con la estimulación hormonal, posteriormente progresarán a TCGs invasores con diferenciación en los diversos subtipos histológicos.

En un precursor común se explica el solapamiento en el desarrollo de seminoma y carcinoma embrionario como se muestra por análisis de la expresión de todo el genoma y la detección de alfa-fetoproteína (AFP) mRNA en algunos seminomas atípicos. (14)

Respecto a la predisposición genética, en los casos TCG familiares, los estudios de análisis de genoma no han logrado identificar un vínculo genético consistente. (15)

En tumores esporádicos se han postulado loci de oncogenes y genes supresores tumorales vinculados a KITLG / KIT que lleva a vías de señalización que son altamente susceptibles a los estímulos oncogénicos.

Una desregulación en el programa pluripotencial de las células germinales fetales identificado por marcadores específicos como M2A, C-KIT y OCT4/NANOG, es probablemente responsable de la elaboración de TIN y neoplasia de células.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

CRIPTORQUIDEA

7 a 10% de los pacientes con neoplasia testicular presentan antecedentes de criptorquidea. (16) El riesgo estimado de tumorigénesis en el hombre con antecedentes de criptorquidea es de 3 a 14 veces la incidencia esperada y 4 veces mayor en los testículos intra abdominales respecto a los inguinales. (17, 18) En el 80 a 90% de los casos el tumor se desarrolla en el testículo criptórquido pero en un 5 a 10% lo hace en el testículo normotópico. (19)

TRAUMA

Entre 4 y 20% de los pacientes refieren antecedentes de traumatismo escrotal; es probable que sea apenas causa de descubrimiento de una enfermedad ya existente. (20)

ATROFIA

2 a 4% de los tumores ocurren en gónadas atróficas, no se conocen bien las razones para esta asociación pero se invocan factores disgenéticos en la aparición de la neoplasia con alteración del equilibrio hormonal local. (21)

HORMONAS

Estudios epidemiológicos muestran un índice de riesgo relativo del 2,8 al 5,3% para el desarrollo de tumores testiculares en hijos de mujeres tratadas con dietilestilbestrol en el inicio de la gestación. (21)

NEOPLASIA INTRATUBULAR DE CÉLULAS GERMINALES NO CLASIFICABLE (IGCNU) - (CARCINOMA IN SITU)

A partir de las descripciones de Skakkebaek en 1972, empieza el interés actual de esta neoplasia intratubular. (22)

Partiendo de la expresión células germinales atípicas intratubulares, se pasa por la de carcinoma in situ, hasta que en 1980 se otorga el nombre de neoplasia intratubular de células germinales. (23)

Actualmente las publicaciones se refieren a Neoplasia Intratubular de Células Germinales Inclasificable (IGCNU).

La incidencia de esta lesión varía según la población y la patología estudiada, así, está presente en el testículo no tumoral adyacente a un tumor germinal en el 70 a 90% de los casos, aparece en el 0,5 a 1% de las biopsias por fertilidad y en el 2 a 8% de los testículos criptórquidos. (24, 25, 26)

Su presencia en el testículo contralateral en casos de tumores germinales es del 4,5 al 6%. (27)

Los datos actuales sugieren una progresión del 50% a 5 años sin que se conozca ningún caso de involución espontánea. (28)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Está representada por lesiones que se encuentran en túbulos reducidos de tamaño, con importante engrosamiento de la pared, afectando casi siempre a todo el túbulo, condicionando la pérdida del epitelio germinal y adelgazamiento de las células de Sertoli.

Las células neoplásicas son de gran tamaño, con nucléolos prominentes y en ocasiones múltiples y con citoplasma rico en glucógeno. (29)

El perfil histoquímico se caracteriza por positividad al PAS y el inmunofenotipo por la casi constante expresión de la fosfatasa alcalina placentaria like. (30, 31)

La capacidad infiltrativa de esta neoplasia intra tubular, es un hecho totalmente demostrado y se puede constatar la invasión en la pared del túbulo; a partir de la pared comprometida, las células se pueden extender al intersticio próximo o alejado, observándose áreas infiltradas con áreas de túbulos seminíferos normales.

Es frecuente observar invasión pagetoide de la rete testis, hecho que ocurre en el 28% de los seminomas y en el 49% de los tumores no seminomatosos. (32)

El mejor método hasta el momento actual para el diagnóstico de CIS es la biopsia a cielo abierto existiendo también técnicas como punción aspiración, inmunohistoquímica, ecografía y resonancia magnética nuclear. (33)

Respecto al tratamiento del CIS; es clara la indicación de orquiectomía en pacientes con ambigüedad sexual, estériles o criptórqidos en forma unilateral. (34) Más difícil es la decisión en los casos de pacientes oligozoospermicos, CIS bilateral o CIS acompañando un tumor contralateral; en el primer caso una solución podría ser la fertilización asistida tempranamente, con estricto control del paciente y una vez resuelta la fertilidad, proceder a la orquiectomía; en los otros casos la tendencia actual parecería inclinarse por el tratamiento con radioterapia. (35)

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Se ha visto que los tumores germinales no seminomatosos poseen una alteración cromosómica del brazo corto del cromosoma 12, denominado isocromosoma 12p o i (12p). (36)

VIRUS

Actualmente se está considerando la posibilidad de una etiología infecciosa viral ya que se ha visto una mayor frecuencia de tumores germinales en pacientes con SIDA, demostrándose en un 80% de estos pacientes títulos elevados de anticuerpos antiviral de Epstein Barr. (37)

HISTORIA NATURAL Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

Si se considera la extensión de la enfermedad al momento de presentación de la misma, cerca de un 60% se presentan con enfermedad localizada, 20 a 25% con extensión regional a estructuras adyacentes (epidídimo, cordón, albugínea) y un 15 a 20% con enfermedad metastásica. (38)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Entre 1,5 y 5% son bilaterales y en general de aparición secuencial, menos comúnmente sincrónicos.

Se estima que el riesgo de desarrollar un tumor contralateral en pacientes tratados por cáncer testicular es 1000 veces mayor que la población general y esto puede ocurrir hasta 20 años después, fundamentalmente en los tumores seminomatosos. (39)

CRECIMIENTO TUMORAL Y AGRESIVIDAD BIOLÓGICA

El tiempo de duplicación celular en los tumores es corto por lo que la velocidad de crecimiento es bastante rápida, se estima un tiempo de duplicación tumoral entre 10 y 30 días para los tumores no seminomatosos y algo mayor para el seminoma, lo que le confiere un carácter más insidioso.

En orden creciente de agresividad se sitúan los tumores seminomatosos, teratoma, teratocarcinoma, carcinoma embrionario y coriocarcinoma. (20)

DISEMINACIÓN

La propagación de estos tumores puede hacerse por contigüidad, por vía linfática ó hemática. El compromiso local (albugínea, epidídimo, cordón y escroto) se observa en el 10 al 15% de los casos y aumenta el riesgo de diseminación metastásica por vía linfática o hemática, con graves implicancias pronosticas. (38)

La vía linfática constituye la principal forma de diseminación, estos tumores se caracterizan por el compromiso inicial de los ganglios linfáticos retroperitoneales.

Los tumores localizados en el testículo derecho comprometen fundamentalmente los ganglios situados delante de la vena cava y entre este vaso y la aorta; entre el 20 y 80% de los pacientes con metástasis múltiples presentan compromiso de los ganglios contralaterales latero aórticos. (40)

Por otro lado los tumores localizados en el testículo izquierdo, drenan fundamentalmente a los ganglios pre y latero aórticos izquierdos, siendo rara la diseminación a ganglios contra laterales.

La mayor parte de las metástasis hematógenas ocurren después del compromiso linfático, siendo estos negativos en caso de diseminación sistémicas en solo un 5%.

El órgano más afectado es el pulmón, menos frecuentemente hígado y cerebro.

En suma: El cáncer de testículo constituye el proceso maligno más frecuente en hombres de 15 a 35 años, los pacientes con antecedentes de criptorquidea tiene un riesgo elevado de desarrollar esta neoplasia.

El riesgo de progresión del carcinoma in situ testicular es de 50% a 5 años.

Al momento diagnostico 60% de los tumores testiculares se presentan como enfermedad localizada, 20 a 25% con extensión locorregional y 15 a 20% como enfermedad metastásica.

La principal vía de diseminación es la linfática, la diseminación sistémica sin afectación ganglionar ocurre en solo 5% de los casos.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

HISTOLOGIA

Los tumores testiculares pueden ser primitivos o secundarios, las neoplasias malignas extratesticulares que con mayor frecuencia causan afectación testicular son el linfoma y la leucemia. (41)

El linfoma constituye el 1 al 7% de todos los tumores testiculares y es una causa a considerar ante el aumento de tamaño testicular en los varones mayores de 50 años, en el 50% de los casos la afectación es bilateral.

Las metástasis no linfomatosas al testículo son raras y suelen constituir hallazgos incidentales de autopsias.

En un estudio de 1715 neoplasias malignas extratesticulares con metástasis testicular (0,9%), las localizaciones más frecuentes de la neoplasia primaria fueron pulmón, próstata, estómago y colon, que en conjunto representaron el 75%. (42)

Los tumores testiculares primitivos pueden dividirse teniendo en cuenta el tipo celular del cual deriva el tumor, en tumores germinativos y no germinativos, siendo los primeros los más frecuentes (90 a 95%). (43)

La división de los tumores germinativos del testículo entre tumores seminomatosos y no seminomatosos es especialmente apropiada para determinar las estrategias terapéuticas respecto al manejo de las metástasis ganglionares retroperitoneales en estos tumores.

Vemos aquí la clasificación de Dixon y Moore modificada (tabla 1). (44)

Los tumores combinados, es decir con componente seminomatoso y no seminomatoso son aproximadamente un 15%, y deben ser considerados para su tratamiento de acuerdo al tipo histológico de peor pronóstico, es decir como un no seminomatoso y como tal encarar la terapéutica.

En el 95% de los casos un tumor compuesto por elementos de carcinoma embrionario y seminoma metastatiza en forma de carcinoma embrionario puro o combinado y muy rara vez en forma de seminoma puro.

Otro elemento a favor de este concepto es que entre un 30 y 45% de los pacientes que fallecen como consecuencia de un seminoma, presentan en la autopsia elementos histológicos no seminomatosos. (45)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

SEMONIMATOSOS (60 – 65%)	NO SEMINOMATOSOS (35 – 40%)
Clásico 80%	Teratocarcinoma 20-25%
Anaplásico 10%	Carcinoma embrionario 15-20%
Espermatocítico 10%	Teratoma 10%
	Tumores de saco vitelino 1%
	Coriocarcinoma 1%

Tabla 1: Clasificación de Dixon y Moore Modificada

TUMORES SEMINOMATOSOS

Seminoma Clásico:

Al patrón microscópico más habitual se le ha dado esta denominación y representa el 80 a 85% de todos los seminomas, con una máxima incidencia en la cuarta década de la vida. (46)

Está constituido por una proliferación de células monomorfas, adosadas las unas a las otras proporcionando un aspecto homogéneo, en sabana, los citoplasmas son claros y amplios y el estroma es capilar con un infiltrado linfocitario (linfocitos T) a veces muy abundante aunque en ocasiones es muy poco prominente, siendo muy rara la ausencia total de elementos linfoides. (47)

Un 6 a 20% se caracteriza por tener entremezcladas con las células típicas del seminoma, células de sincitiotrofoblasto, que son células multinucleadas de aspecto grotesco, con núcleos atípicos y citoplasmas irregulares, PAS positivos y con expresión de hCG. (48)

En estos casos, la beta hCG sérica no supera las 200UI/lit lo que hace posible distinguirlo de los seminomas con focos de coriocarcinoma.

Para catalogar un foco tumoral de coriocarcinoma se precisa de la existencia de citotrofoblasto junto al sincitiotrofoblasto, y en estos casos las cifras de beta hCG en sangre son superiores a las que se pueden hallar en los casos de solo células de trofoblastos multinucleado o intermedio.

Esta diferenciación es de gran importancia clínica ya que los seminomas con solo células aisladas de sincitiotrofoblasto no tienen un pronóstico distinto al de los seminomas clásicos, mientras que el hallazgo de un auténtico coriocarcinoma lo empeora. (49)

Seminoma Anaplásico:

Representa entre un 5 y 10% de todos los seminomas, un 30% de los pacientes que fallecen por un seminoma presentan esta variedad histológica. (38)

Se caracterizan por tener elevada actividad mitótica (3 o más mitosis por 10 campos), pleomorfismo nuclear y anaplasia celular. (50)

Numerosos factores sugieren que es una variedad más agresiva y letal del seminoma, entre los que se destacan:

- la mayor actividad mitótica ya mencionada
- un índice más elevado de invasión local
- un índice aumentado de diseminación metastásica

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

d) una mayor producción de marcadores tumorales, fundamentalmente beta hCG. (39)

Seminoma Espermatocítico: Representa aproximadamente el 10%, y más de la mitad de los casos afecta a mayores de 50 años. (51)

Su importancia radica en que, dado su bajo potencial metastásico es de pronóstico favorable y ningún otro tratamiento aparte de la orquiectomía es necesario en los estadios confinados al testículo. (52)

En suma:

Los seminomas son los tumores germinales de mejor pronóstico, pueden presentarse bajo forma de seminoma clásico, espermatocítico o anaplásico, este último parecería condicionar un pronóstico más desfavorable.

Hasta 20% de estos tumores pueden elevar la beta hCG y cuando lo hacen, su valor no supera en general las 200UI.

No elevan la alfa feto proteína, la existencia de este marcador elevado en presencia de un tumor seminomatoso debe hacer pensar en un componente no seminomatoso asociado.

Los tumores mixtos deben ser tratados según el tipo histológico de peor pronóstico, es decir como un tumor no seminomatoso

TUMORES NO SEMINOMATOSOS

Son tumores de pronóstico menos favorable que los seminomas, un 50 a 70% de los pacientes presentarán al momento del diagnóstico, metástasis a distancia, en comparación con un 20% de los seminomas.

Carcinoma Embrionario:

Aparece en adultos de 15 a 35 años, se presenta en forma pura solo en un 3% de los tumores germinales y se asocia en forma predominante con otros tipos celulares en un 41%. (53)

Macroscópicamente presenta al corte una superficie abigarrada a expensas de zonas hemorrágicas y necróticas y suele ser localmente infiltrativo, microscópicamente está formado por una proliferación de células con gran atipia, de contornos mal definidos, con núcleos de cromatina granular e irregular.

El estroma carece de linfocitos o reacción granulomatosa.

Se pueden encontrar células de sincitotrofoblasto en un 85% de los casos. (54)

Un tumor con cifras elevadas de alfa FP sugiere antes la posibilidad de un tumor del saco vitelino que de un carcinoma embrionario ya que solo un 8,3% de éstos últimos en su forma pura, cursan con elevación sérica de la alfa FP. (53)

Teratoma:

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Se considera teratoma aquella neoplasia que se origina de células pluripotenciales, compuesta por una amplia gama de tejidos extraños al órgano o zona anatómica en la que se desarrolla , a esta definición resulta prudente añadir la necesidad de reconocer tejidos o estructuras de las 3 capas embrionarias. (55)

Su forma pura representa hasta el 30% de los tumores testiculares en la infancia, pero en el adulto constituye solo el 5 al 10%, en los adultos es más común hallarlo entremezclado con otras formas de tumores germinales, hecho que ocurre en hasta un 30%. (56)

Macroscópicamente se reconoce la característica imagen quística, expresión de las formas glandulares ectásicas, sin embargo también pueden reconocerse áreas sólidas que corresponden a acúmulos de otros tejidos , generalmente mesenquimales como cartílago, músculo o tejido conectivo, microscópicamente se pueden ver elementos de las 3 capas germinales y así del ectodermo podemos encontrar piel y glándulas sebáceas, del mesodermo hueso, tejido adiposo, cartílago y músculo liso, y del endodermo mucosa intestinal y epitelio respiratorio .

El teratoma en los niños tiene habitualmente un comportamiento benigno, en tanto que en el adulto suele estar entremezclado con otros tipos celulares y puede en ocasiones invadir vasos, con aparente capacidad metastásica.

Este fenómeno, puede explicarse parcialmente por el hecho de que en realidad lo que hay en algunos casos es diferenciación del carcinoma embrionario o del saco vitelino y no metástasis de teratoma.

Teratocarcinoma:

Esta variedad histológica comprende el 20 a 25% de los tumores no seminomatosos y se define por la presencia de elementos de teratoma con elementos de carcinoma embrionario.

Coriocarcinoma:

Su forma pura es una de las neoplasias más infrecuentes (1%) y se encuentra entremezclado con otros tipos celulares en un 15% de los casos. (57)

La incidencia mayor se sitúa entre la segunda y tercera década de la vida y paradójicamente puede presentar pequeñas lesiones testiculares con metástasis a distancia al momento diagnóstico.

Para satisfacer el diagnóstico histológico, el examen microscópico debe revelar dos tipos de células con aspecto y organización diferente: sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos .

Saco Vitelino: Las formas puras son casi exclusivas de los niños, donde llegan a representar hasta el 80% de los tumores germinales del testículo, en tanto que en los adultos esta forma se observa solo en un 1% de los casos. (9)

En el adulto se observa más frecuentemente entremezclado con otras variantes celulares, sobre todo con el carcinoma embrionario, asociación que puede verse en hasta un 44%. (9)

Tan imbricada es la relación entre el carcinoma embrionario y el tumor de saco vitelino que recientemente se ha descrito un tumor con esta asociación bajo la denominación de embrioma testi-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

cular. (58)

Los característicos cuerpos de Schiller-Duval (cuerpos glomeruloides), aunque muy típicos, no están presentes en casi ningún caso, por lo que no es necesaria su presencia para el diagnóstico de tumor del saco vitelino.

El clásico patrón microquístico o reticular, consecuencia de la marcada vacuolización citoplasmática de las células con contenido lipídico, es el patrón más habitual, ya que se encuentra en el 98% de los casos. (46)

Se han reconocido una serie de patrones de diferenciación de gran interés clínico patológico y así podemos encontrar:

- a) diferenciación parietal: presente en un 92% de los casos
- b) diferenciación intestinal: presente en un 34%
- c) diferenciación hepatoide: demostrable un 22% de los casos
- d) diferenciación mesenquimal. (59)

Estas diferenciaciones de los tumores del saco vitelino, tienen trascendencia clínica y teórica al poder explicar que un tumor que previamente había expresado alfa FP, recidive masivamente sin secreción de dicha proteína, ya que puede hacerlo en forma de la variante parietal que no es productora de alfa FP. (60)

Así mismo, a pesar de que las casuísticas son aún muy cortas, parece ser que la diferenciación predominantemente hepatoide es de peor pronóstico. (61)

Los tumores no seminomatosos representan un grupo heterogéneo de neoplasias de distinta agresividad biológica y de peor pronóstico que los tumores de tipo seminoma.

Elevan los marcadores tumorales en hasta el 80% de los casos.

El carcinoma embrionario y el coriocarcinoma son los tipos histológicos más desfavorables, y este último puede presentarse con diseminación sistémica, aún con pequeñas lesiones testiculares.

El teratoma es un tumor que se caracteriza por ser radio y quimio resistente.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

ESTADIFICACIÓN

La estadificación en los tumores germinativos del testículo es realizada con el fin de evaluar la extensión de la enfermedad, que como veremos más adelante tiene un papel fundamental junto al tipo histológico en la planificación de la estrategia terapéutica a seguir.

Permite también establecer un pronóstico y un análisis más correcto del resultado de los distintos métodos terapéuticos empleados en diferentes centros de referencia.

Varias clasificaciones han sido propuestas desde la clasificación de Boden y Gibb en 1951, (62) representamos en la tabla 2, algunas de ellas.

Desde el punto de vista patológico, en la extensión testicular del tumor se distinguen según la clasificación TNM de la AJCC, diferentes estadios:

T1 tumor confinado al interior del testículo

T2 tumor que compromete la albugínea

T3 afecta el epidídimo

T4a invade el cordón espermático

T4b compromete pared escrotal. (63)

El informe histológico también debe establecer si se aprecia invasión linfática y vascular.

Estos elementos tienen clara implicancia pronóstica ya que como veremos más adelante la presencia de un estadio local superior a T1 se asocia con un porcentaje de recidiva a nivel retroperitoneal superior al 50% y la presencia de invasión vascular o linfática en la pieza se asocia estrechamente a un elevado porcentaje de metástasis a distancia. (64)

Todos estos elementos mencionados son considerados dentro de los factores pronósticos que luego analizaremos.

Una nueva modificación del sistema de la A.J.C.C. fue propuesto por el International Germ Cell Cáncer Consensus Group y consiste en el agregado de marcadores séricos (S) como suplemento en los estadios definidos solo por la anatomía patológica, es decir que la nueva clasificación TNMS sustituye al antiguo sistema TNM. (65)

El sistema TNMS incluye los siguientes parámetros: Sx marcadores desconocidos, S0 marcadores negativos, S1 marcadores de bajo riesgo, S2 marcadores de riesgo intermedio y S3 marcadores de alto riesgo.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN AJCC-IGCCCG TUMOR PRIMARIO (T) a,b,c

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
pT0	No hay prueba de tumor primario (por ejemplo, cicatriz histológica testicular).
pTis	Neoplasia de célula germinal intratubular (carcinoma <i>in situ</i>).
pT1	Tumor limitado a los testículos y epidídimo sin invasión vascular o linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea, pero no la túnica vaginal.
pT2	Tumor limitado a los testículos y epidídimo con invasión vascular o linfática o el tumor se extiende a la túnica albugínea con compromiso de la túnica vaginal.
pT3	Tumor invade el cordón espermático, con invasión vascular o linfática o sin esta.
pT4	Tumor invade el escroto, con invasión vascular o linfática o sin esta.

a) Reproducido con permiso del AJCC: Testis. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cáncer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 469-78.

b) La extensión del tumor primario por lo general se clasifica luego de una orquiectomía radical y, por esta razón, se asigna un estadio patológico.

c) Con excepción del pTis y el pT4, la extensión del tumor primario se clasifica mediante orquiectomía radical. TX se puede usar para otras categorías en ausencia de una orquiectomía radical.

GANGLIO LINFÁTICO REGIONAL (N)a

<i>Clinico</i>	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis con masa linfoganglionar ≤2 cm en su dimensión mayor; o ganglios linfáticos múltiples, ninguno >2 cm en su dimensión mayor.
N2	Metástasis con masa linfoganglionar >2 cm pero no >5 cm en su dimensión mayor; o ganglios linfáticos múltiples, cualquier masa >2 cm pero no >5 cm en su dimensión mayor.
N3	Metástasis con masa linfoganglionar >5 cm en su dimensión mayor.
<i>Patológico (pN)</i>	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
pN0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
pN1	Metástasis con masa linfoganglionar ≤2 cm en su dimensión mayor y ≤5 ganglios positivos, ninguno >2 cm en su dimensión mayor.
pN2	Metástasis con masa linfoganglionar >2 cm pero no >5 cm en su dimensión mayor; o >5 ganglios positivos, ninguno >5 cm; o prueba de extensión extranodular del tumor.
pN3	Metástasis con masa linfoganglionar >5 cm en su dimensión mayor.
<i>aReproducido con permiso del AJCC: Testis. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 469-78.</i>	

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

METÁSTASIS a DISTANCIA (M)a

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis nodular no regional o metástasis pulmonar.
M1b	Metástasis a distancia que no está en los ganglios linfáticos no regionales ni en los pulmones.

a) Reproducido con permiso del AJCC: Testis. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 469-78.

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS -a

Marcadores tumorales séricos (S) necesarios para la estadificación	
SX	Estudios sobre marcadores no disponibles o no realizados.
S0	Estudio de las concentraciones de marcadores dentro de los límites normales.
S1	LDH $<1,5 \times N^b$ y GCh (mlu/ml) <5.000 y AFP (ng/ml) <1.000 .
S2	LDH $1,5-10 \times N$ o GCh (mlu/ml) $5.000-50.000$ o AFP (ng/ml) $1.000-10.000$.
S3	LDH $>10 \times N$ o GCh (mlu/ml) >50.000 o AFP (ng/ml) >10.000 .

a) Reproducido con permiso del AJCC: Testis. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 469-78.

b) AFP = alfafetoproteína, GCh = gonadotropina coriónica humana, LDH = lactato-deshidrogenasa. N indica el límite superior del rango normal para el ensayo de LDH.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

ESTADÍOS / GRUPOS PRONÓSTICOS^a

Grupo	T	N	M	S (marcador tumoral sérico)
<i>^aReproducido con permiso del AJCC: Testis. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 469-78.</i>				
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1–4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS	Cualquier pT/Tx	N0	M0	S1–3
II	Cualquier pT/Tx	N1–3	M0	SX
IIA	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N1	M0	S1
IIB	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N2	M0	S1
IIC	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S0
	Cualquier pT/Tx	N3	M0	S1
III	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1	SX
IIIA	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S1
IIIB	Cualquier pT/Tx	N1–3	M0	S2
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier pT/Tx	N1–3	M0	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier pT/Tx	Cualquier N	M1b	Cualquier S

a) Reproducido con permiso del AJCC: Testis. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cáncer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 469-78.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Entre un 30 a un 50% de los pacientes portadores de tumores testiculares son diagnosticados erróneamente en su primera consulta, interpretándose la lesión testicular primaria como epidídimo, orquitis, hidrocele o hernia. (66, 67)

HISTORIA CLÍNICA

El síntoma más frecuentemente relatado por los pacientes es el aumento de volumen testicular, en general indoloro, apenas 1/3 refiere dolor testicular y cuando éste es agudo e intenso probable-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

mente se deba a hemorragia o infarto intratumoral, lo que se ve en aproximadamente un 10% de los casos. (68)

Un 5 a 15% presentan manifestaciones clínicas iniciales debidas a la presencia de metástasis a distancia, entre las que destacamos: adenopatías supraclaviculares, síntomas respiratorios, trastornos gastrointestinales, dolor lumbar u óseo. (69)

Un 5% refiere o presenta ginecomastia y esta se ve en tumores con producción estrogénica excesiva, con mayor frecuencia por coriocarcinoma o carcinoma embrionario, algunos autores, sugieren que la presencia de ginecomastia se asocia con un peor pronóstico. (70)

En la tabla 2 se resumen los principales síntomas y signos así como su frecuencia. (71)

EXAMEN FÍSICO

El mismo se centra fundamentalmente en el examen genital, linfoganglionar, abdominal y torácico.

El examen de las bolsas comienza por el testículo presuntamente sano y luego por la gónada afectada.

La palpación puede revelar una tumoración testicular sólida, pétreo, habitualmente indolora, debiendo pesquisar elementos que sugieran compromiso del epidídimo o cordón. (72)

La maniobra de transiluminación es negativa en casos de cáncer testicular, a diferencia de la ocupación escrotal por hidrocele, donde la misma es positiva.

La presencia de hidrocele puede dificultar la palpación del testículo, pudiendo ser necesario en estos casos, recurrir a la ecografía testicular como complemento de nuestro examen.

Del resto del examen físico destacamos un exhaustivo examen linfoganglionar pesqu岸ando adenopatías cervicales y supraclaviculares, así como inguinales en caso de cirugía previa (hernia, hidrocele, criptorquidea) o retroperitoneales cuando las masas son de gran volumen; el examen torácico en búsqueda de ginecomastia o derrame pleural y la palpación abdominal descartando visceromegalias.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

SÍNTOMAS	FRECUENCIA	SIGNOS	FRECUENCIA
Aumento de volumen	56-61%	Aumento de volumen	52-55%
Dolor testicular	31-34%	Masa sólida	45-54%
Nódulo testicular	23-31%	Dolor a la palpación	18-21%
Dolor lumbar	6%	Testículo fijo	7-9%
Dolor abdominal	6%	Masa abdominal	4%
Pérdida de peso	4-6%	Pérdida de peso	4-5%
Traumatismo	4-5%	Ginecomastia	2%
Dolor en mamas	3%	Ganglios inguinales	2%
Ninguno	3%	Ganglios supraclaviculares	2-3%

Tabla 2: Principales Formas De Presentacion De Los Tumores Testiculares

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son la torsión testicular, epidídimo orquitis y menos frecuentemente hernia inguinal, hidrocele, hematoma testicular, etc.

La presencia de una lesión ocupante intratesticular sólida ó firme debe hacer sospechar un cáncer y si el diagnóstico es incierto, puede recurrirse a la ecografía testicular en la cual toda área hipocoi-ca en el interior de la túnica albugínea es sumamente sugestiva de cáncer testicular. (73)

La presencia de marcadores séricos elevados, indica con certeza la presencia de cáncer testicular en los casos de duda diagnóstica.

En algunos raros casos como en la orquitis granulomatosa, muchas veces el diagnóstico final es aportado por la cirugía y el examen anatomopatológico. (74)

El síntoma más frecuentemente relatado por los pacientes es el aumento de volumen testicular, en general indoloro, apenas 1/3 refiere dolor testicular.

Un 5 a 15% presentan manifestaciones clínicas debidas a la presencia de metástasis a distancia, entre las que destacamos: adenopatías supraclaviculares, síntomas respiratorios, trastornos gas-trointestinales, dolor lumbar u óseo.

La palpación puede revelar una tumoración testicular sólida, pétreo, habitualmente indolora, de-biendo pesquisar elementos que sugieran compromiso del epidídimo o cordón.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son la torsión testicular, epidídimo orquitis y menos

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

frecuentemente hernia inguinal, hidrocele, hematoma testicular.

En suma:

El síntoma más frecuentemente relatado por los pacientes es el aumento de volumen testicular, en general indoloro, apenas 1/3 refiere dolor testicular.

Un 5 a 15% presenta manifestaciones clínicas iniciales debida a la presencia de metástasis a distancia, entre las que destacamos: adenopatías supraclaviculares, síntomas respiratorios, trastornos gastrointestinales, dolor lumbar u óseo.

La palpación puede revelar una tumoración testicular sólida, pétreo, habitualmente indolora, debiendo pesquisar elementos que sugieran compromiso del epidídimo o del cordón.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son la torsión testicular, epididimoorquitis, y menos frecuentemente hernia inguinal, hidrocele, hematoma testicular.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Estarán dirigidos fundamentalmente a:

- confirmar el diagnóstico clínico a través de marcadores tumorales séricos y la ecografía testicular
- a la estadificación de la enfermedad (marcadores, radiografía de tórax, tomografía computada).

MARCADORES TUMORALES SÉRICOS

Los tumores germinativos del testículo presentan la capacidad de secretar glicoproteínas específicas que son utilizadas para caracterizar la presencia de tumor activo en estos pacientes.

El análisis de distintas publicaciones al respecto, demuestra que los mismos tienen implicancias en el diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes portadores de un tumor testicular.

Es posible dividir los marcadores en tres categorías: a) marcadores proteicos, gonadotropina coriónica humana fracción beta (beta hCG), alfa feto proteína (alfa F.P), deshidrogenasa láctica (LDH) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), b) marcadores citogenéticos y cromosomales y c) marcadores moleculares, incluidos oncogenes y genes supresores de tumor. (36)

Marcadores Proteicos:

Beta hCG, esta hormona es secretada normalmente por las células del sincitiotrofoblasto de la placenta, su peso molecular es de 37.000 daltons y su vida media 36hs aproximadamente.

Está elevada en un 40 a 60% de los pacientes con cáncer de testículo, en un 80% de los pacientes con carcinoma embrionario y en aproximadamente 10 a 20% de los seminomas puros. (75)

Concentraciones elevadas de beta hCG se detectan también en caso de mieloma, hepatoma, cáncer de mama, estómago, páncreas, pulmón y vesícula, aunque la concentración sérica en estos pacientes no suele ser superior a los 20ng/ml. (38)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Alfa F.P., es sintetizada normalmente por las células del saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal del individuo durante la etapa embrionaria y fetal, desapareciendo al mes de nacimiento, su peso molecular es de 70.000 daltons y su vida media de 5 a 7 días. Está elevada en el 50 a 70% de los pacientes con cáncer testicular. (76)

Este marcador no es producido por coriocarcinoma o seminomas puros, y la presencia de este marcador en dicho tumores, implica la presencia de restos embrionarios o saco vitelino. (77)

Puede verse elevado también en casos de cáncer hepatocelular, pancreático, gástrico y de pulmón, así como en la hepatitis, cirrosis y tal vez en fumadores de marihuana. (38)

LDH, cantidades elevadas de LDH, especialmente de la isoenzima LDH 1, han sido observadas en el 80% de los pacientes con cáncer testicular avanzado y su elevación parece ser proporcional al volumen tumoral, por lo que el hallazgo de una concentración elevada de esta enzima puede indicar una enfermedad masiva o avanzada. (78)

La sub unidad H de la LDH es también mayor en las líneas celulares de los tumores germinales sensibles al cisplatino que las que presentan resistencia a dicho fármaco. (79)

La enolasa específica de las neuronas (EEN), es un marcador tumoral del carcinoma pulmonar de células pequeñas y de otros tumores de origen neuroendocrino, las primeras descripciones sobre su uso en los pacientes con seminomas fueron alentadoras; Fossa y cols. la encontraron elevada en el 20% de los pacientes con seminoma E1 y en el 69% en estadios avanzados. (80)

En contrapartida, Gross y Dieckermann encontraron positividad para la EEN en solo el 20% de los tumores seminomatosos o no seminomatosos analizados, por lo tanto parecería ser que la importancia de esta enzima como marcador en los tumores testiculares germinales es escasa. (81)

El GCTM-2 es un anticuerpo monoclonal que se expresa diferente en los seminomas y en los tumores no seminomatosos, para poder evaluar la utilidad de este marcador será necesario efectuar nuevos estudios. (82)

Los datos disponibles sobre estos marcadores y sus aplicaciones clínicas mencionadas, podrían resumirse en los siguientes puntos:

- a) pacientes con lesiones testiculares de naturaleza indefinida y marcadores elevados, presentan con certeza un cáncer testicular
- b) en ausencia de metástasis los niveles de los marcadores se normalizan luego de la orquiectomía
- c) pacientes con diagnóstico de seminoma puro y alfa F.P. elevada, deben ser considerados como portadores de un tumor mixto y como tal ser tratados
- d) 10 a 20% de los seminomas puros secretan beta hCG y cuando esto ocurre, el nivel de este marcador casi nunca es superior a las 200UI, niveles superiores, deben hacer sospechar la coexistencia de un tumor no seminomatoso
- e) los marcadores que persisten elevados luego de la orquiectomía indican tumor residual, aun cuando éste no pueda ser identificado
- f) en caso de recurrencia de enfermedad los marcadores vuelven a elevarse en el 85% de los pacientes y este fenómeno puede preceder en hasta 6 meses la identificación de la lesión por TAC

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

g) alfa F.P. y beta hCG superiores a 10.000 y 50.000 UI respectivamente al momento del diagnóstico, tienen índices menores de respuesta a la quimioterapia y se considera un factor de mal pronóstico. (83, 84, 85, 77, 49, 38, 86)

Marcadores Citogenéticos:

El primer cambio cromosómico específico detectado en los tumores germinativos de testículo, fue la duplicación del brazo corto del cromosoma 12p o i (12p).

Esta alteración se detecta a través de un análisis de cariotipo por bandeado y ocurre más frecuentemente en seminomas que en no seminomas. Se ha visto también en el CIS. (36)

Respecto a la ploidía del ADN, en un análisis multivariante, los datos de la citometría de flujo no resultaron significativos cuando se consideraron la infiltración vascular y el porcentaje de carcinoma embrionario. (87)

El antígeno nuclear de las células proliferantes (PCNA) es una proteína nuclear que interviene en la replicación del ADN, la tinción inmunohistoquímica de PCNA permitió predecir la enfermedad en E2 con una exactitud del 73%, lo que llevó a pensar que podría ser un marcador predictivo de enfermedad ganglionar oculta, no obstante cuando se utilizó un análisis multivariante, los mejores modelos para la predicción de la enfermedad en E2 fueron nuevamente el porcentaje de carcinoma embrionario y la infiltración vascular.

Dado entonces que la puntuación de PCNA no mejora la capacidad de predicción de la enfermedad ganglionar oculta respecto a las variables histológicas mencionadas, su utilidad clínica es dudosa. (88)

Ki-67 es otra proteína asociada a la proliferación celular, los anticuerpos frente a Ki-67 (anticuerpos MIB-1) en porcentaje inferior al 80% asociados a volumen absoluto de carcinoma embrionario inferior a 2ml, permitió definir un sub grupo de pacientes en E1 cuyo riesgo de enfermedad metastásica oculta era extraordinariamente bajo. (89)

Aunque la expresión del MIB-1 puede proporcionar información adicional para determinar cuáles son los pacientes de bajo riesgo, la tinción de dicho anticuerpo no permite identificar los de alto riesgo.

Marcadores Moleculares:

Los oncogenes son un grupo de genes que intervienen en el control de la división y diferenciación celular, cuando existen cambios en el control y en la codificación de estos genes, se desencadenan diversas alteraciones en la síntesis de proteínas que dependen de ellos, formándose moléculas anómalas, que interfieren en el control del crecimiento, relacionándose con la aparición de neoplasias. (36)

La importancia del estudio de la biología tumoral en los TCG y más precisamente a nivel genético-molecular radica en poder definir los mecanismos subyacentes al desarrollo, progresión lesional y la refractariedad a los tratamientos.

A pesar que los diferentes subtipos histológicos de TCG comparten aberraciones cromosómicas

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

sorprendentemente similares, se muestran notables diferencias en el nivel de expresión génica que dificulta su aplicación clínica.

Los genes "ras" se encuentran entre los más ampliamente estudiados de las neoplasias humanas, dichos genes codifican las proteínas conocidas como p21, se ha propuesto que mutaciones puntuales en el gen "ras" estabilizarían las proteínas p21 en su estado activo y la traducción continua de la señal contribuiría a la pérdida de la regulación de la proliferación celular. (90)

Se ha visto mutación en el oncogen N "ras"(localizado en el cromosoma 1), en el 50% de los tumores seminomatosos y carcinoma embrionario. (85)

Se ha demostrado que los proto-oncogenes hst-1 y c-kit se expresan en algunos tumores testiculares pero no en todos, solo el 4% de todos los seminomas expresan hst-1, sin embargo el 80% de los no seminomatoso lo expresan.

Por el contrario, el proto-oncogen c-kit se expresa de manera predominante en los tumores seminomatosos, esto podría indicar que el desarrollo de tumores más agresivos puede asociarse a una pérdida del sistema de regulación c-kit-. (92)

El gen bcl-2 puede inhibir la apoptosis inducida por los agentes quimioterápicos como el cisplatino, una elevada expresión del p53 asociada a una escasa expresión del bcl-2 podría explicar la extraordinaria sensibilidad de los tumores testiculares a la quimioterapia. (93)

La glutatión S-transferasa (GST), se relaciona con la quimioresistencia intrínseca o inducida de las células tumorales.

Estudios sobre el patrón de la GST y los tumores testiculares han mostrado que solo en el 7% de los tumores estudiados existía expresión de las mencionada enzima, sin embargo se hallaba presente en el 95% del tejido normal adyacente al tumor, estos datos sugieren que la disminución de GST podría contribuir a la elevada sensibilidad a la quimioterapia que muestran los tumores de testículo. (94)

En contrapartida, Vistisien y cols. no hallaron asociación alguna entre la deficiencia de GST y el cáncer testicular en 378 varones, por lo tanto, para aclarar el papel de la GST en la quimiosensibilidad de los tumores testiculares serán necesarios nuevos estudios. (95)

Los genes supresores de tumor, son genes que probablemente sirven para inhibir el crecimiento ilimitado de células normales, la delección de genes supresores de tumor en el 12q y la alta frecuencia del i(12p) en los tumores germinales, aportan elementos para la comprensión del rol del cromosoma 12 en el cáncer testicular. (96)

Las mutaciones genéticas en los TCG no suelen ser únicas, las 5 más frecuentes son KIT, TP53, KRAS/NRAS y BRAF.

En relación con el gen supresor de tumores p53 los resultados de investigaciones recientes han sido variables, algunos autores han observado que la expresión de p53 es proporcional a la mayor proporción de células en la fase S encontrada con citometría de flujo, lo que indica que la expresión

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

de p53 mutado aumenta en los tumores que proliferan con mayor rapidez, en tanto otros autores no pudieron encontrar mutación alguna para el cáncer testicular en las regiones del gen p53 habitualmente mutadas en otros tumores humanos. (97, 98)

Lewis y cols. encontraron que el 90% de los seminomas y el 87% de los no seminomas resultaban positivos para la proteína p53, sin embargo al realizar un análisis multivariante en el que se incluyeron la infiltración vascular y el porcentaje de carcinoma embrionario, la expresión de p53 en el tumor primario no resultó un marcador independiente de metástasis ocultas, llegando a la conclusión que la expresión de p53 no es útil para determinar la existencia de enfermedad oculta. (99, 100)

Es controvertido si la mutación KIT es un evento de iniciación en el desarrollo TCG o si tiene algún valor predictivo de enfermedad bilateral.

Además mutaciones específicas en KIT pueden tener implicaciones terapéuticas en TCG quimioresistentes con regresión completa reportados después del tratamiento con un inhibidor KIT: Imatinib mesilato. (101)

La mutación BRAF con frecuencia se presenta con un tumor primario mediastinal y en la recaída tardía de la enfermedad. Otros estudios investigan la asociación de BRAF con quimioresistencia, todos elementos de mal pronóstico. (102)

Los estudios de investigación de la expresión génica en TCG deben interpretarse con precaución. La utilización de diferentes chips de genes, que varió de 1000 a 20000, la pureza de tumor y el tejido control son diferentes variables que hace dificultoso estudios comparativos y meta-análisis.

Respecto a eventuales usos de los estudios moleculares, una aplicación clínica factible es la creación de inmunomarcadores para aumentar la precisión del diagnóstico patológico.

Existe buena evidencia para la utilización de PDPN (D2-40), c-KIT, POU5F1 (OCT3/4), GPC3 (Glypican 3), SALL4, SOX2, and SOX17. (103)

Se pueden encontrar alteraciones genéticas para predecir quimiorresistencia de TCG y por tanto condicionar la conducta clínica. Por ejemplo, un estudio identificó la sobre expresión de CCND1C clina D1 en estos casos, aunque su aplicación requiere estudios más profundos. (104)

Por otro lado, los TCG resistentes tiene una mayor incidencia de inestabilidad de microsatélites, y como resultado de alteraciones de MMR: proteína reparadora de desajustes.

Pérdidas o defectos de las proteínas MMR pueden conducir al fracaso para iniciar la apoptosis y la resistencia a cisplatino.

Otro campo de investigación molecular son los eventos epigenéticos, de éstos el mejor conocido es la metilación del ADN.

La metilación suprime la expresión genética o silencia los genes. El diferente grado de metilación

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

en subtipos de TCG, apoya el modelo que IGCNU desarrolla en seminoma y carcinoma embrionario, y este último posteriormente se diferencia en otros TCGNS. Aún no cuenta con aplicación clínica. (105)

En suma: la beta hCG está elevada en un 40 a 60% de los pacientes con cáncer de testículo, en un 80% de los pacientes con carcinoma embrionario y en aproximadamente 10 a 20% de los seminomas puros.

La alfa feto proteína está elevada en el 50 a 70% de los pacientes con cáncer testicular, este marcador no es producido por coriocarcinomas o seminomas puros, y la presencia de este marcador en dichos tumores, implica la presencia de restos embrionarios o saco vitelino.

Cantidades elevadas de L.D.H., especialmente de la isoenzima L.D.H. 1, han sido observadas en el 80% de los pacientes con cáncer testicular avanzado y su elevación parece ser proporcional al volumen tumoral, por lo que el hallazgo de una concentración elevada de esta enzima puede indicar una enfermedad masiva o avanzada.

La BHCG está elevada en un 40-60% de los pacientes con cáncer de testículo, en un 80% de los pacientes con carcinoma embrionario, y en aproximadamente un 10-20% de los seminomas puros.

La aFP está elevada en el 50 a 70%, este marcador no es producido por coriocarcinomas o seminomas puros, y la presencia de éste marcador en estos tumores, implica la presencia de restos embrionarios o saco vitelino.

Cantidades elevadas de LDH, especialmente de la isoenzima LDH1, han observadas en el 80% de los pacientes con cáncer testicular avanzado y su elevación parece ser proporcional al volumen tumoral por lo que el hallazgo de una concentración elevada de esta enzima puede indicar una enfermedad masiva o avanzada.

Los marcadores citogenéticos y moleculares hasta ahora, no han aportado mayores datos que los marcadores séricos, por lo que su aplicación clínica es limitada.

ECOGRAFÍA TESTICULAR

Su fácil disponibilidad, inocuidad y bajo costo han hecho de la ecografía un examen de primera línea en el diagnóstico de los pacientes con cáncer testicular.

En casos de duda diagnóstica o cuando la presencia de un hidrocele no permite la correcta valoración de la gónada, este estudio identifica las lesiones tumorales como áreas hipocogénicas, con una sensibilidad y especificidad cercana al 80 a 85%. Los falsos positivos, obedecen principalmente a la orquitis, infarto o cicatrices testiculares. (106)

Un aporte importante del ultrasonido a los tumores testiculares ha sido la detección de masas no palpables confinadas al interior del testículo, existiendo en la literatura controversias en cuanto a la etiología de estas tumoraciones incidentales, mientras en una serie 7 de 9 eran benignas, en otra lo fueron 3 de 9. (107, 110)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En todo caso, está claro que un porcentaje significativo de las lesiones testiculares no palpables es benigno, por lo que se ha recomendado, razonablemente, hacer una exploración a través de un abordaje inguinal con biopsia intra operatoria y conservación de la gónada en todos los casos, salvo que se demuestre su malignidad. (94, 107, 108)

La ecografía no es confiable en la estadificación local de los tumores testiculares. (109)

TOMOGRAFÍA COMPUTADA (TC)

La TC abdominal está dirigida fundamentalmente a pesquisar la existencia de metástasis ganglionares retroperitoneales, hepáticas y pulmonares.

Su mayor inconveniente es la dificultad de diagnosticar metástasis retroperitoneales con menos de 5mm de diámetro, lo que genera un índice de falsos negativos de aproximadamente un 30-40% para este método, sobre todo en E1 y E2a. (111, 112, 113, 114)

Leibovitch y cols. en un análisis retrospectivo de 143 estudios de TAC dieron mayor importancia al valor predictivo negativo, estratificando un umbral de tamaño normal en 3mm para los ganglios linfáticos retroperitoneales en la zona de metástasis previsible y de 10mm fuera de las zonas previstas, con ello mejoraron la sensibilidad de la TAC hasta casi 91%, con una tasa de negativos falsos cercana al 10% pero con descenso de la especificidad al 52%.

Este estudio demostró que al reducir el tamaño límite para los ganglios del primer escalón, la tasa de falsos negativos disminuye considerablemente.

El uso de cortes torácicos en forma rutinaria es discutido por algunos autores, ya que si bien la TAC puede detectar lesiones de solo 2mm de diámetro, el 70% de estas lesiones resultaran benignas, por lo que se propone que su uso debe asociarse a un elevado índice de sospecha. (115)

Moul en una revisión de 201 pacientes encontró que en los pacientes con TAC abdominales negativas, la TAC torácica no agregó ninguna información útil relacionada con las metástasis, en cambio en el grupo con tomografía abdominal positiva, la RxTx sola, pudo haber perdido hasta un 25% de metástasis pulmonares. (116, 117)

La Resonancia Magnética no aporta mayores ventajas sobre la TAC en relación al diagnóstico de adenopatías retroperitoneales o metástasis sistémicas. (118, 119)

RESONANCIA MAGNÉTICA TESTICULAR

El uso de resonancia magnética testicular fue analizado por Schultz- Lampel en una serie de 205 pacientes, y su sensibilidad para el diagnóstico de cáncer testicular fue de 100%. (120)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

A pesar de la alta sensibilidad de la RM, la ecografía testicular es el examen imagenológico de elección para el diagnóstico de las masas testiculares debido a su alta sensibilidad y bajos costos.

PET/ TC

La tomografía por emisión de positrones (PET) más tomografía computada (PET-TC) ha emergido como un importante estudio de valoración, anatómica y metabólica en Uro-Oncología.

Los tumores de células germinales (TCG) son evaluados con PET Fluorine 2-D deoxiglucosa (FDG).

Tanto los tumores de células germinales seminomatosos (TS) como los tumores de células germinales no seminomatosos (TNS), se caracterizan por un metabolismo de la glucosa aumentado, con consiguiente aumento de la captación de FDG en los sitios de tumor.

En general, la actividad metabólica proporciona información precisa con respecto a la presencia de un tumor viable, salvo en pacientes con teratoma residual lo que limita la indicación de PET – TC en TNS.

Tomando en cuenta estas consideraciones se ha evaluado la indicación del PET – TC para definir estadio inicial de la enfermedad, protocolos de vigilancia, respuesta al tratamiento y para seguimiento de la enfermedad.

En el primer caso, la identificación de los ganglios linfáticos retroperitoneales es importante porque la enfermedad en estadio I puede ser seguida clínicamente después del tratamiento quirúrgico local, mientras que los pacientes con enfermedad en estadio II generalmente reciben terapia complementaria.

Aproximadamente el 25-30% de los pacientes tienen pequeños focos metastásicos en ganglios linfáticos retroperitoneales no agrandados en la TC.

La información metabólica de FDG-PET (PET / CT) podría potencialmente mejorar la precisión diagnóstica en estos casos. Sin embargo, la evidencia disponible sólo ha encontrado resultados levemente superiores a la TC y en el seguimiento clínico un considerable índice de falsos negativos.

Por tanto, no se recomienda como estudio de estadificación inicial para cáncer de testículo Estadio I-II. (121, 122)

Si bien el seguimiento de los pacientes Estadio I se realiza con marcadores tumorales y TC se ha sugerido que el PET-TC podría evidenciar recidiva de la enfermedad cuando marcadores y TC son negativos, y por otro lado, que podría tener un valor predictivo similar a los marcadores tumorales con la ventaja de determinar el sitio de recurrencia. (123, 124)

De todas formas no permite diagnosticar teratoma y por ahora las guías clínicas disponibles no abogan por su utilización en el algoritmo de seguimiento en vigilancia.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

El uso más difundido de PET – TC se da para la caracterización de masas residuales posterior a la primera línea de tratamiento para definir la necesidad de terapias adicionales. Los TS son sensibles a la radioterapia y quimioterapia.

Las masas residuales tendrán fibrosis y necrosis pero es fundamental definir la presencia de tumor viable. FDG-PET/CT tiene ventajas sobre la TC sola. Se ha demostrado clínicamente que un FDG-PET negativo se correlaciona con la estabilización de la enfermedad. (125)

La sensibilidad y especificidad en masas residuales de TS mayores a 3 cm alcanza casi el 100% y su indicación es formal en estos casos. (125)

La precisión diagnóstica en caso de masas residuales menores a 3 cm es menor, aproximadamente 90% y su indicación es opcional siendo la observación la tendencia terapéutica habitual en masas pequeñas y estables en su crecimiento. (126)

Los resultados falsos positivos son el punto débil del PET y pueden implicar un exceso terapéutico. El PET –TC debe realizarse 6 a 8 semanas posterior a finalizar el tratamiento quimioterápico o radiante para minimizar las alteraciones metabólicas tisulares que lleven a errores diagnósticos.

También debemos considerar que la conducta aceptada en algunos centros de tratar todas las masas residuales mayores a 3 cm resulta en 60% de resultados negativos en el estudio patológico. (127, 128)

Se reportan cifras dispares de sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica en masas residuales postquimioterapia en TCGNS.

Hasta ahora, ningún estudio de imagen, incluido PET - TC o un modelo pronóstico, puede predecir la diferenciación histológica en los TNS. Por tanto, la resección de masas residuales en TNS es la conducta de referencia. (129, 130)

Se ha sugerido que pacientes que logran un FDG-PET negativo después de la primera línea de terapia para tumores germinales, tienen resultado favorable a largo plazo y por lo tanto la FDG-PET puede ser utilizada para guiar las decisiones clínicas, especialmente el modo y la frecuencia de seguimiento. (131)

Hasta el momento no se ha pautado indicación formal de PET – TC en el control y seguimiento de tumores de células germinales con resultados apenas superiores a TAC y RNM siendo similar a marcadores tumorales.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Este estudio ha sido sustituido en buena medida por la TAC de tórax por su mejor sensibilidad. La radiografía de tórax puede ser útil para pesquisar la existencia de enfermedad supradiafragmática, fundamentalmente la presencia de metástasis pulmonares mayores de 1cm.

Su utilización en los pacientes con hallazgos negativos en la TAC abdominal puede ser razonable puesto que la probabilidad de una afectación torácica en estos casos es baja, en cambio la presencia

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

de ganglios retroperitoneales en el estudio abdominal justifica la realización de una tomografía de tórax. (132, 117)

A pesar del uso difundido de todos estos métodos diagnósticos y estadificadores, el error en la estadificación de los pacientes con tumor testicular es de 15 a 20% fundamentalmente cuando existe enfermedad retroperitoneal microscópica o mínima (E1-E2a). (133)

Es por esto que la linfadenectomía retroperitoneal todavía representa, para algunos autores, el método más eficiente para tratar y estadificar los pacientes con tumores testiculares. (136)

En suma: ecografía constituye La un examen de primera línea en el diagnóstico de los tumores testiculares y tiene importancia en la detección de masas no palpables o en casos de duda diagnóstica.

La TC con cortes torácicos y abdominales es el examen de elección para la estadificación sistémica de estos tumores.

Su mayor inconveniente es la dificultad de identificar masas retroperitoneales menores de 5 mm y que en los cortes torácicos pequeñas lesiones tomográficas corresponden en un elevado porcentaje a lesiones benignas pulmonares.

El PET scan puede tener su mayor utilidad en la valoración de masas residuales post QT, siempre y cuando no se trate de tumores No seminomatosos.

A pesar de todos los métodos de estudio realizados, existe un error de aproximadamente 15-20% en la estadificación de los pacientes, fundamentalmente en los estadios I y IIa

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes portadores de tumores germinales de testículo se basa fundamentalmente en tres parámetros:

- a) el tipo histológico
- b) el estadio tumoral
- c) el nivel sérico de los marcadores tumorales. (137, 138)

A su vez presenta dos modalidades de tratamiento, por un lado el tratamiento del tumor primario y por otro, el de la enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

La orquiectomía representa la primera medida terapéutica en los pacientes con cáncer de testículo y debe ser considerada una urgencia diferida dado el alto potencial evolutivo de esta enfermedad.

Debe hacerse por vía inguinal, lo que permite que el testículo sea movilizado y exteriorizado una vez que se ha clampeado el cordón espermático.

El abordaje o la punción escrotal así como la orquidopexia, cirugía de varicocele o hernia son con-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

siderados "violación tumoral" y son responsables de la recurrencia local de la enfermedad en un 10 a 25% de los pacientes, esta recurrencia se manifiesta por crecimiento de tumor a nivel de la cicatriz escrotal o de los ganglios inguinales. (139)

Clásicamente la presencia de "violación tumoral" era indicativo de tratamiento local adyuvante, este concepto es cuestionado por Capelouto en un trabajo de revisión sobre 1182 pacientes. (140)

El tratamiento local adyuvante consiste, en casos de tumores seminomatosos, en radioterapia escrotal e inguinal homolateral y en casos de tumores no seminomatosos estaría indicada la resección de la cicatriz operatoria o hemiescrotectomía. (141)

Recientemente se han publicado pequeñas series con tratamiento conservador del testículo en casos de tumores bilaterales sincrónicos o tumores en testículos únicos, la serie de Maneschg sobre 14 pacientes con tamaño tumoral entre 7 y 25 mm y un seguimiento medio de 27 meses, presentó en la evolución necesidad de una orquiectomía y refiere preservación de la fertilidad y función endocrina en todos los restantes pacientes.

Van der Schyff sobre 63 pacientes con tumores entre 5 y 30mm con seguimiento medio de 74 meses, encuentra un 69% de asociación con carcinoma in situ, refiere 4 recidivas detectadas antes del año y tratadas con orquiectomía, resalta el autor que todas las recidivas se produjeron en pacientes con carcinoma in situ asociado que no fueron sometidos a radioterapia.

Los niveles de testosterona se mantuvieron normales en el 88% de los casos. (142) Ambos autores proponen que la enucleación tumoral tal vez pueda ser considerada una alternativa terapéutica en pacientes con tumores bilaterales o en testículos únicos, siempre que: la cirugía se realice con isquemia fría, el tumor este confinado al testículo y sea menor de 20-25mm, presente biopsias del lecho tumoral y del tejido adyacente libres de tumor, valores de función endocrina normales previo a la cirugía y sean pacientes pasibles de seguimiento estricto.

En casos de asociar carcinoma in situ en el parénquima testicular proponen la irradiación de la gónada con dosis de 18gy.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El tratamiento de la enfermedad metastásica incluye básicamente tres modalidades: la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT) de primera, segunda o tercera línea y la linfadenectomía retroperitoneal (LRP) Primaria o De Rescate. Conceptualizaremos a continuación cada una de estas modalidades.

QT de primera línea:

El esquema PEB (cisplatino, etoposide y bleomicina) debe ser el preferido para el tratamiento inicial (primera línea) de todos los pacientes con cáncer metastásico de testículo, por ser menos tóxico en caso de enfermedad mínima o moderada y más eficiente en caso de enfermedad avanzada por la clasificación de la Universidad de Indiana. (143)

QT de segunda línea:

En neoplasias refractarias al esquema PEB puede lograrse sobrevida libre de enfermedad en hasta

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

un 30% con esquemas en base a cisplatino, ifosfamida y etoposide (VIP), considerados de segunda línea. (144, 145, 146)

QT de tercera línea:

Se indica en pacientes en quienes han fracasado los regímenes anteriores e incluye el trasplante autólogo de médula ósea con regímenes de QT a altas dosis. En estos casos el Carboplatino puede sustituir al cisplatino. (38)

LRP Primaria:

Está indicada en aquellos pacientes que presentan enfermedad retroperitoneal mínima o de bajo volumen.

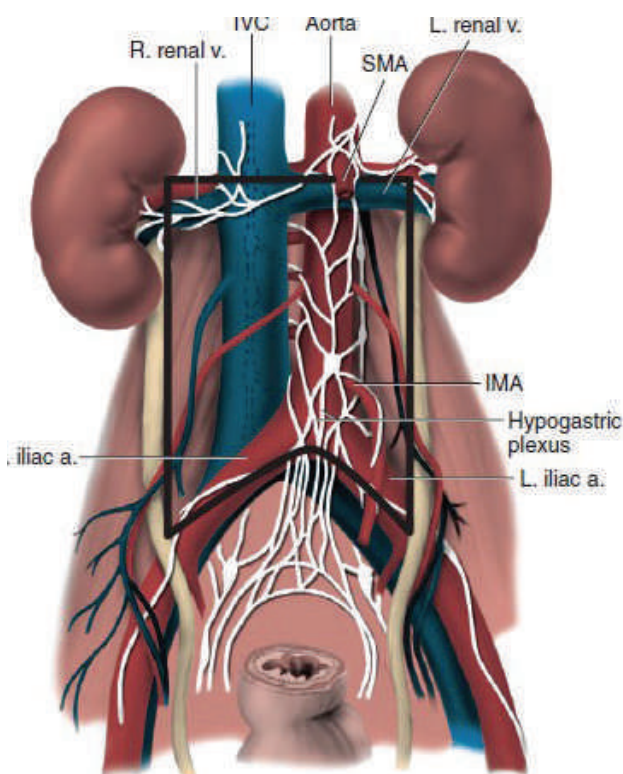
Comprende una disección bilateral desde el hilio renal a la bifurcación de la arteria ilíaca común ipsilateral, teniendo como límites laterales los uréteres y agregando la disección unilateral por debajo de la arteria ipsilateral.

Las principales estructuras nerviosas a preservar para mantener la eyaculación son:

- 1) plexo hipogástrico (situado a nivel o inmediatamente por encima del cono aórtico)
- 2) ganglios simpáticos paravertebrales laterales a la aorta a izq y a la cava a der
- 3) fibras simpáticas post ganglionares (postero-laterales a la aorta y postero-mediales a la cava).

En un intento de preservación de la eyaculación, se prefiere no disecarse por debajo de la arteria mesentérica inferior en el lado contrario al tumor.

Pero debe recordarse que el intento de preservación de la función eyaculatoria no debe comprometer los márgenes oncológicos de la linfadenectomía (147)



LRP bilateral, IMA, arteria mesentérica inferior, IVC, vena cava inferior, SMA, arteria mesentérica superior (Extraído de Sheinfeld J, Bosl G, Surgery of testicular tumors, Urology; Campbell-Walsh, 10th Edition, Elsevier, 2012, Capítulo 32; p871-892)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Para los tumores del lado derecho el retroperitoneo se expone a través de una incisión en la raíz del intestino delgado, desde el ciego al ángulo de Treitz, lo más sencillo suele ser comenzar la disección de la forma tradicional, a nivel de la arteria renal, la disección de la línea media anterior de la vena cava evita lesionar las raíces nerviosas en el punto en que salen medialmente debajo de la cava para dirigirse hacia la aorta.

Este corte anterior de los linfáticos sobre los grandes vasos se denomina división anterior, mientras que la disección siguiente de este paquete, separándolo medial y lateralmente de los grandes vasos se denomina técnica de despegamiento.

Con esta técnica es posible indentificar con facilidad las raíces nerviosas L1-L2 y L3 en el paquete que se desenrolla medialmente, separándolo de la cava.

Una vez identificadas estas raíces se disecciona distalmente hasta el cruce del plexo hipogástrico con los vasos iliacos, a lo largo de esta disección, puede extirparse el grupo anterior de los ganglios linfáticos interaortocavos, separándolos de las raíces nerviosas que quedan por detrás.

A continuación se procede a la parte más difícil de la disección, que implica la movilización de los restantes ganglios interaortocavos situados por detrás de las raíces nerviosas, el paquete se libera, separándolo de las raíces nerviosas situadas por encima de él.

El límite cefálico de esta disección es la arteria renal derecha.

Habiendo extirpado el grupo ganglionar interaortocavo, la disección del lado derecho queda así completa, en esta técnica, el grupo paracavo derecho no se disecciona (es excepcional que los tumores testiculares primarios afecten este grupo ganglionar).

La disección del lado izquierdo expone el retroperitoneo a través de una incisión del mesocolon izquierdo desde el sigmoides en dirección superior hasta el ligamento esplenocólico incluido.

Se separa el mesenterio del colon de la fascia de Gerota situada por debajo de él, con lo que se expone la vena gonadal y los grandes vasos.

El uréter forma el límite lateral de la disección.

El primer paso es la disección posterolateral hasta la aorta, identificando las raíces nerviosas de L1, L2 y L3 al igual que en la disección del lado derecho. La arteria renal izquierda es el límite cefálico de la disección de las raíces nerviosas.

El paquete interaortocavo se disecciona distalmente sobre la aorta hasta el cruce del uréter con los vasos iliacos, en esta disección se secciona la arteria espermática en su origen de la aorta. Al igual que en el lado derecho, los ganglios interaortocavos se retiran desde debajo de las raíces nerviosas.

LRP de Rescate :

Se define así la cirugía de rescate de masas residuales realizada luego de la QT o RT. Esta LRP presenta una mortalidad del 0,8 al 3% y un índice de complicaciones mayores del 15 a 20% en comparación con un 4% de la LRP Primaria. (138)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

De estas complicaciones se destacan: complicaciones pulmonares (8%), linfocele (2%) y lesiones ureterales (1%); la mayoría de los pacientes que presentan estas complicaciones son portadores de masas residuales mayores de 5cm. (148)

La preservación de las estructuras nerviosas descrita en la LRP Primaria no siempre es posible en la cirugía de rescate. No debemos olvidar que el intento de preservación de la eyaculación anterógrada no puede condicionar la reseccabilidad oncológica.

En la tabla 3 se ilustran los resultados de distintas series respecto a la preservación de la eyaculación luego de la LRP en diferentes estadios de los tumores testiculares.

AUTOR	ESTADÍO	N	PRESERVACION EYACULACION
Lange	I-IIb	63	51%
	IIc	23	30%
Foss	I-IIa	35	78%
	IIb	15	19%
Pizzocaro	I-Ia	61	57%
Richie	I-Ia	35	92%
Donohue	I	59	98%
	IIa	14	98%

Tabla 3: Preservación de la Eyaculacion Post Lrp en distintas series.

LRP Laparoscòpica:

El advenimiento de las técnicas mínimamente invasivas, nos obliga hoy en día a considerar esta modalidad terapéutica en el tratamiento de los tumores testiculares.

La laparoscopia como método diagnóstico en los testículos abdominales no palpables fue descrita por Cortesi en 1976, pero su uso no se generalizó hasta finales de los ochenta. (149, 150)

Estas intervenciones laparoscópicas necesitan tiempos quirúrgicos más prolongados, lo que se traduce en un mayor costo quirúrgico intra operatorio.

En los centros en los que se practican estas técnicas, los pacientes así tratados gozan de los beneficios de las técnicas mínimamente invasivas: menos dolor postoperatorio, menor uso de analgésicos, hospitalizaciones más cortas y convalecencias más breves.

El aspecto estético de las cicatrices de la laparoscòpia es mejor que el de las amplias incisiones de la línea media o toraco-abdominales.

Al considerar estas nuevas modalidades terapéuticas hay que comprobar que el resultado final es similar al obtenido con la cirugía abierta, sin poner en peligro las probabilidades de curación del paciente, este es un aspecto crítico esencial para todos los procedimientos mínimamente invasivos, pero de manera especial en los destinados a tratar el cáncer testicular, en el que un tratamiento cuidadoso permite altas tasas de curación con una morbilidad aceptable.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Los pacientes deben ser informados de todas las opciones terapéuticas y conocer las complicaciones potenciales de esta técnica, principalmente la posibilidad de conversión a cirugía abierta.

Las lesiones vasculares son la causa más frecuente de conversión a cirugía abierta, ante una hemorragia el uso de bisturí eléctrico, la energía láser, las grapas laparoscópicas, los puntos de sutura preformados y la aplicación de cola de fibrina son las alternativas con las que cuenta el cirujano antes de decidir la conversión.

Un estudio retrospectivo comparativo entre LRP laparoscópica y abierta, muestra que el abordaje laparoscópico produce un claro beneficio en el post operatorio, se confirma el mayor tiempo quirúrgico de la laparoscopia pero también se observa como la práctica lo reduce considerablemente. (153)

Actualmente podría concluirse que la LRP laparoscópica es un procedimiento factible en manos de cirujanos expertos en las técnicas de laparoscopia, en general, limitado a centros de referencia. (151, 152)

TRATAMIENTO EN TUMORES SEMINOMATOSOS

Es la neoplasia testicular germinal de mejor pronóstico, un 75% aproximadamente se presenta en E1 al momento diagnóstico y en estos grupos la sobrevida es superior al 90%.

Un tercio de los pacientes con diagnóstico histológico de seminoma puro que en última instancia fallecen por la enfermedad, presentan elementos no seminomatosos en los sitios metastásicos. (86)

Son tumores radio sensibles sobre todo en estadios precoces de la enfermedad.

SEMINOMAS E1:

Las opciones terapéuticas post orquiectomía en estos pacientes son: vigilancia, radioterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante.

La sobrevida es cercana al 100% independientemente de la opción terapéutica que se elija. (154)

A pesar de los avances en los estudios de estadificación 15-20% de los pacientes tienen metástasis subclínicas y sufrirán recaída de la enfermedad en los siguientes 5 años.

La mayoría de esas recaídas serán en retroperitoneo. (155)

Los pacientes sin factores de riesgo, es decir, aquellos con lesiones menores a 4 cm y sin invasión de rete testis tienen un índice de recidiva menor a 6% y son candidatos a vigilancia. Los pacientes con un factor de riesgo tienen una tasa de recidiva de 16% y con ambos factores 32%. (156)

Cabe aclarar que un reciente trabajo validado no pudo vincular estos elementos con un mayor riesgo de recaída y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no los ha considerado en el algoritmo de tratamiento en este estadio en 2013, en tanto le da preferencia a la vigilancia. (157)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Radioterapia:

La orquiectomía seguida de radioterapia (RT) abdominal profiláctica se acompaña de índices de sobrevida del 94 a 100% y ha sido el tratamiento estándar.

La RT se administraba clásicamente en los ganglios para aórticos y pélvicos homolaterales, el campo de radiación se extendía desde el nivel vertebral D11 al ligamento inguinal.

El testículo contralateral se coloca con protección escrotal para conservar la espermatogénesis.

En los últimos años varios estudios prospectivos randomizados compararon la eficacia de la radioterapia por "templates" excluyendo la región pelviana y demostraron que el riesgo de recidiva pelviana es alrededor del 3%. (156, 157, 158, 159)

Esta nueva modalidad de radioterapia, busca preservar la espermatogénesis en el testículo remanente y disminuir el porcentaje de tumores secundarios, que se sitúa en torno al 18% a 25 años. (160)

En una serie de Princess Margaret Hospital formada por 171 pacientes tratados con RT adyuvante, el factor pronóstico de recidiva más importante fue el tipo histológico de seminoma ya que las recaídas se produjeron en el 14,5% de los seminomas anaplásicos versus el 1,7% cuando el tumor era un seminoma clásico, otros factores pronósticos fueron la infiltración de la albugínea, o del epidídimo e infiltración vascular o linfática. (161)

Otras series indican que el pronóstico de los pacientes con una neoplasia anaplásica es similar a los que tienen la forma clásica. (162, 163)

En un estudio danés publicado por von der Maase, en el análisis multivariante, el único factor pronóstico significativo fue el tamaño del tumor, el riesgo acumulado de recidiva después de 4 años fue del 6% en los tumores menores de 3cm de diámetro, del 18% en los de 3 a 6cm y del 36% en los mayores de 6cm. (164)

Hoy se considera 4 cm como punto de corte para el riesgo de recidiva en los TS en estadio I.

Como las dosis que se utilizan en estos pacientes son bajas, las complicaciones agudas son menores e incluyen náuseas, vómitos y diarrea, a largo plazo las dosis de 2500 cGy pueden producir una azoospermia transitoria, mientras que las superiores a 5000 cGy pueden impedir la recuperación de la espermatogénesis. (165)

El mayor estudio de segundos Cánceres en los supervivientes a largo plazo de un cáncer testicular es el que publicaron Travis y cols., en el que evaluaron más de 28.000 pacientes, entre ellos más de 15.000 con seminoma. Se registraron 1406 segundos cánceres excluidos los de testículo contralateral, para una cifra esperada de 981 segundos tumores.

En los pacientes con seminoma se encontró un exceso de cánceres rectales y de intestino delgado. (166)

Un 85 a 90% de los pacientes son irradiados innecesariamente ya que la posibilidad de que exis-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

tan micro metástasis es del 10 a 15%, existe además un porcentaje que presenta micro metástasis más allá de las zonas irradiadas que no se beneficia con la RT. (167, 168)

Debemos agregar también que en un 50% de los pacientes persisten oligozoospermicos o azoospermicos después de la RT, aún a dosis inferiores a 2500 cGy. (169)

Estas consideraciones, han llevado a la necesidad de plantearse si es válido este esquema de tratamiento con Radioterapia Adyuvante o si podrían los pacientes en este estadio ser candidatos a orquiectomía y vigilancia. (170)

Vigilancia:

En un estudio danés, entre 1985 y 1988 se vigilaron 261 pacientes, tras un seguimiento medio de 48 meses la tasa de recidiva fue del 19%. (164)

En la serie de Princess Margaret Hospital de 225 pacientes, la tasa de recidiva fue de 15,1% a 5 años, habiendo fallecido un solo paciente a causa del tumor, con una sobrevida específica del 99,5%. (171)

La mediana del tiempo de recidiva osciló entre 12 y 18 meses, pero se han descrito recidivas tardías.

Estudios prospectivos de vigilancia en los últimos 15 años han demostrado su viabilidad y la posibilidad de terapias de rescate en casos de recaídas. (172)

En el estudio de Kollmannsberger, se observó un franco incremento de la Vigilancia como estrategia en TS Estadio I (545 de 649 pacientes fueron vigilados), sin muertes en los pacientes en Vigilancia (173)

En la actualidad existen datos procedentes de estudios a largo plazo de que los pacientes con seminomas tratados con RT corren mayor riesgo de sufrir un segundo tumor maligno, este factor se ha convertido en la principal razón para que algunos autores recomiendan la vigilancia en los pacientes con seminomas en estadio 1. (174, 175)

Si bien casi todos los casos de recurrencia durante la vigilancia son rescatados con quimioterapia, algunos problemas logísticas limitan la adopción rutinaria de esta estrategia. (176)

Los pacientes en este estadio, que son colocados en plan de vigilancia post orquiectomía, pueden presentar recurrencias en un tiempo de 3 a 4 años luego de tratamiento del tumor primario, lo que exige exámenes reiterados por tiempos muy prolongados que desgastan al paciente y encarecen el tratamiento. (177)

Además, la eficacia de los marcadores séricos en los tumores seminomatosos es inferior con respecto a los tumores no seminomatosos, lo que dificulta la detección temprana de las recurrencias, al respecto, quienes abogan por la vigilancia citan que en una reciente revisión de vigilancia en los tumores no seminomatosos, solo el 10% de las recidivas se detectó por una elevación de marcadores séricos. (178)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Finalmente, pacientes poco motivados o de bajo recursos, pueden abandonar el seguimiento o realizarlo irregularmente de modo que las ocasionales recidivas solo serán diagnosticadas en estadios más avanzados de la enfermedad, donde los métodos de rescate con QT no son tan efectivos. (179)

Quimioterapia: el Carboplatino es la droga de elección por su mejor perfil de toxicidad y haber demostrado eficacia en el control de la enfermedad en TS Estadio I.

Varios estudios en Fase II evaluaron la eficacia de uno o dos ciclos de Carboplatino, si bien los resultados son alentadores, los efectos a largo plazo aún se desconocen. (180)

La quimioterapia monodosis con Carboplatino permite una Sobrevida Libre de Enfermedad de 94,8% a 3 años comparado con 95,9% de la radioterapia.

Evitaría los efectos secundarios de la misma y el exhaustivo control tomográfico de la vigilancia.

Estudios en fase II, con mediana de seguimiento incluso mayor a 4 años, notificaron sistemáticamente tasas de recaída más bajas (0–3,3%) cuando se administraron 2 dosis de carboplatino de 400 mg/m² separadas por 3 a 4 semanas. (181)

Un Estudio Randomizado Multicentrico con 1477 pacientes, comparó RT vs un ciclo de Carboplatino, los resultados en términos de sobrevida libre de enfermedad fueron comparables a 3 y 6,5 años. (183, 184)

Por tanto la quimioterapia con carboplatino, 1 eventualmente 2 ciclos, tiene indicación en seminoma en Estadio I con factores de riesgo.

Estos esquemas de tratamiento deben brindarse en el contexto de un paciente bien asesorado sobre objetivos y alcance del tratamiento, ya que mantener el paciente en vigilancia y retrasar el tratamiento hasta la recaída no modifica el buen pronóstico de la enfermedad. (185)

En suma: En Seminomas Estadio 1, los esquemas de tratamiento deben brindarse en el contexto de un paciente bien asesorado sobre objetivos y alcance de las modalidades terapéuticas, ya que mantener el paciente en vigilancia y retrasar el tratamiento hasta la recaída no modifica el buen pronóstico de la enfermedad.

Los pacientes con TS E1 sin factores de riesgo, es decir, aquellos con lesiones menores a 4 cm y sin invasión de rete testis tienen un índice de recidiva menor a 6% y pueden ser candidatos a vigilancia.

Los pacientes con factores de riesgo tienen una tasa de recidiva entre 15 y 30% y quizás deban recibir tratamiento adyuvante, ya sea RT o Carboplatino.

La RT se administraba clásicamente en los ganglios para aórticos y pélvicos homolaterales, la radioterapia por "tempaltes" excluyendo la región pelviana, demostró que el riesgo de recidiva es del 3%.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Esta nueva modalidad de radioterapia, busca preservar la espermatogenesis en el testículo remanente y disminuir el porcentaje de tumores secundarios a expensas de un 2% más de riesgo de recaída.

Quimioterapia con carboplatino, 1 eventualmente 2 ciclos, es una opción en pacientes con seminoma en Estadio I con factores de riesgo.

Un reciente trabajo validado no pudo vincular los factores de riesgo con un mayor índice de recaída en los TS en E1, esto lleva a que actualmente la preferencia de muchos centros sea Vigilar los pacientes con TS E1 e indicar tratamiento frente a las recaídas.

SEMINOMAS E2A-B:

Radioterapia: en estos casos el empleo de la RT es terapéutico y destinado destruir los depósitos metastásicos retroperitoneales, los índices de supervivencia global son del 70 al 90% y cuando se considera aisladamente el E2a los índices son incluso superiores al 90%. (186, 187, 188, 189)

El tratamiento clásicamente aceptado en estos estadios era la orquiectomía seguida de RT abdominopélvica con RT profiláctica del mediastino y región supraclavicular.

Actualmente es claro que no es necesaria la RT profiláctica de mediastino ya que aproximadamente 2/3 de los pacientes en este estadio curan sin la misma y existe un solo trabajo en la literatura que reporta cifras de curación superiores, atribuibles a la RT profiláctica del mediastino. (190)

La enfermedad en estadio IIA-B tiene una tasa de curación de alrededor de 90 a 95% con radioterapia en dosis de 30 a 36 Gy y los pacientes que posteriormente recaen tienen alta probabilidad de curarse con quimioterapia. (191)

Al respecto, múltiples ganglios linfáticos agrandados o lesiones mayores a 3 cm son factores de riesgo de recaída de la enfermedad.

Para estos se han creado regímenes de inducción con QT más la RT complementaria con pacientes libres de recidivas en un 100% aunque en otro trabajo se postuló que esta práctica aumenta el riesgo de segundas neoplasias no germinales y por tanto su indicación no se generaliza. (192, 193)

Quimioterapia:

La quimioterapia sistémica con tres ciclos de Bleomicina, etopósido, cisplatino (BEP) o cuatro ciclos de etopósido y cisplatino (EP), se reserva para los pacientes en estadios IIB que tienen múltiples adenopatías en el retroperitoneo, una lesión mayor a 3 cm, o una contraindicación para la radioterapia como un riñón en herradura o pélvico, o una enfermedad inflamatoria intestinal. (194)

Dada la baja cantidad de pacientes que se representan en este estadio (5%), se hace difícil realizar estudios randomizados comparativos para poder responder cual es el mejor tratamiento en estos casos, pero la tendencia actual es la elección de la QT como tratamiento adyuvante de los tumores testiculares seminomatosos en E2b. (195)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En suma:

Para TS E2A el tratamiento adyuvante es la RT, para TS E2B puede indicarse RT o QT, la tendencia actual parecería ser a la QT.

SEMINOMAS E2C Y E3:

Los pacientes con tumores seminomatosos es este estadio asocian elementos no seminomatosos en un 40 a 60% de los casos, lo que explicaría que las tasas de sobrevida con RT exclusivamente sean de solo 36%. (45, 57)

Los índices de respuesta a la QT son superiores en pacientes no irradiados previamente, y más del 85% de los pacientes se mantienen libres de enfermedad después de la misma. (196)

En estos casos el tratamiento estándar es la quimioterapia. (197)

El análisis de resultados en este estadio se basa en el Sistema de estadificación pronóstica para cáncer de células germinales metastásicos del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), (198) que divide los TCGS en grupos de pronóstico favorable y de pronóstico intermedio según estén presentes metástasis viscerales no pulmonares.

La enfermedad en Estadio IIC (adenopatías mayores a 5 cm), se clasifica en pronóstico favorable de la IGCCCG. Los resultados con radioterapia han sido poco satisfactorios con reportes de recaída de 45-56%.

La quimioterapia combinada con cisplatino es eficaz en estos casos y se ha vuelto la opción de tratamiento más ampliamente aceptada.

Los pacientes de riesgo favorable también incluyen a aquellos con metástasis pulmonares. Tienen una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 82% y una sobrevida global de 86%. (199)

El tratamiento de referencia consiste en tres ciclos de BEP o, en los casos en que está contraindicado el uso de bleomicina, cuatro ciclos de EP.

El tratamiento debe administrarse sin reducir las dosis, a intervalos de 21 días; el retraso del siguiente ciclo de quimioterapia está justificado únicamente en caso de fiebre con granulocitopenia $< 1.000/mm^3$ o trombocitopenia $< 100.000/mm^3$. (200)

Los pacientes con seminoma de riesgo intermedio tienen una tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 67% y una sobrevida global de 72-80%.

El tratamiento estándar es 4 ciclos de PEB. Recordando que los seminomas no se clasifican en mal pronóstico.

En suma: El tratamiento de elección de los tumores seminomatosos en E2c y E3 es la orquiectomía seguida de QT sistémica, pudiendo reservar la RT y la cirugía para aquellos pacientes en que fracasa la quimioterapia.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

MASAS RESIDUALES POST QT:

Una de las dificultades en estos pacientes es la persistencia de masas tumorales retroperitoneales en los rastreos con TC ya que la extirpación quirúrgica del tumor residual, se encuentra en un proceso fibrótico del retroperitoneo que hace muy difícil lograr una extirpación total de las masas, con un elevado índice de complicaciones y fracasos.

Una revisión del Memorial de Nueva York, mostró tumor viable en aproximadamente 30-50% de las masas residuales mayores de 3cm en pacientes tratados con QT por estadios avanzados de seminoma, sin encontrar tumor viable en masas menores de 3 cm.

Frente a estos hechos, ante la presencia de tumor residual menor de 3cm, podría ser preferible una observación cuidadosa en lugar de la consolidación con radioterapia o la resección quirúrgica.

La experiencia de Indiana es opuesta, estos autores no encuentran diferencias en la evolución de las masas residuales post QT independientemente del tamaño de las mismas y aconsejan la vigilancia en estos pacientes.

La tendencia actual es a la vigilancia de las masas residuales menores de 3cm post QT en los tumores seminomatosos, en masas mayores de 3 cm si los pacientes presentan un PET /TC negativo, la vigilancia es también la opción recomendada inicialmente. (201)

Actualmente muchos centros aconsejan vigilar todas las masas residuales independientemente de los resultados de un PET/TC, argumentan que los falsos positivos del PET pueden llevar a un número excesivo de linfadenectomías y que si hay progresión de la masa residual en la evolución, entonces consideran tratar estos pacientes. 186)

Una linfadenectomía retroperitoneal se prefiere cuando es técnicamente posible en tanto puede seguirse un curso de quimioterapia de segunda línea.

En este sentido las opciones son 4 ciclos de Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino (TIP) o 4 ciclos de Vinblastina, Ifosfamida, cisplatino (VEiP). (202)

La cirugía de rescate de estas masas, cuando es técnicamente posible, se limitaría entonces a masas que aumentan su tamaño en la evolución, persisten con marcadores elevados (platau markers) o muestran un incremento de los mismos (rising markers).

En suma:

Frente a una masa residual post QT en Seminomas hay unanimidad en vigilar masas menores de 3 cm, en masas mayores de 3 cm parece haber 3 opciones:

- 1) vigilar e indicar tratamiento si la masa o los marcadores progresan**
- 2) solicitar un PET/TC y vigilar las masas con PET negativo**
- 3) con PET/TC positivo, LRP si es técnicamente posible o QT de Rescate si no se plantea la cirugía.**

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

TRATAMIENTO EN TUMORES NO SEMINOMATOSOS

Comprende aproximadamente el 50% de los tumores germinales del testículo y al momento del diagnóstico entre 50% y 70% ya presentan metástasis a distancia, contra un 20 a 30% de los seminomas. (32)

Son tumores relativamente radioresistentes por lo que la QT y la cirugía juegan un rol fundamental en el tratamiento. (203, 204, 205, 206, 207, 208)

NO SEMINOMAS E1:

El tratamiento adaptado al riesgo se basa en factores patológicos, principalmente la invasión vascular y predominio de carcinoma embrionario.

La estratificación de los pacientes con TNS en E I según su riesgo de recidiva constituye una opción racional, ya que en varios estudios se han comunicado tasas similares de supervivencia y una tasa de curación final próxima al 100% al emplear todas las opciones terapéuticas disponibles.(125)

Un factor importante es la dificultad para lograr una correcta estadificación con los estudios imagenológicos, marcadores tumorales o LRP, así como una correcta interpretación de los factores de riesgo de recidiva (tipo histológico, invasión vascular y linfática, etc.).(175). Actualmente el factor de riesgo más importante parece ser la invasión linfo-vascular tumoral o peri-tumoral. (209)

Luego de la orquiectomía, estos pacientes presentan 4 opciones terapéuticas: 1) vigilancia, 2) LRP primaria, 3) QT primaria y 4) terapias combinadas.

Vigilancia:

El avance en las técnicas diagnósticas por imagen conjuntamente con las existencias de marcadores séricos, que facilitan y permiten un diagnóstico precoz de las recidivas tumorales, han motivado el surgimiento de estudios clínicos prospectivos en los que se plantea la no realización de tratamientos adyuvante inmediato en los pacientes con tumores no seminomatoso en E1.

Si consideramos:

a) que un 70 a 80% de los pacientes no se benefician del tratamiento adyuvante inmediato, sea este LRP o QT, ya que las posibilidades de metástasis microscópicas en el estadio son entorno al 20%

b) que un 5 a 10% de las recidivas tumorales se producen en sitios extra-ganglionares, los cuales no son afectados por la cirugía de excéresis

c) que existe una elevada tasa de respuesta a la QT en caso de recidivas, aun cuando estas se presenten en estadios más avanzados de la enfermedad, encontramos entonces los argumentos para sustentar la vigilancia como una opción terapéutica válida en estos pacientes luego de la orquiectomía. (56, 210, 211, 212, 213)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En una evaluación 16 estudios sobre programas de seguimiento en E1, sobre un total de 1771 pacientes, las recidivas afectaron al 28% de los pacientes y el 54% de ellas se encontraron en los ganglios linfáticos retroperitoneales.

La media del intervalo transcurrido hasta la recidiva es, en la mayoría de las series de 6 meses (0 a 58 meses) tras la orquiectomía.

Las tasas de remisión completa con quimio terapia y de supervivencia fueron de 98% (96 a 100%). (214) En la mayoría de estas series se excluyeron pacientes con coriocarcinoma y el tratamiento de los pacientes que sufrieron recaídas se hizo con quimio terapia.

Revisiones recientes han corroborado estos datos: 30% de recaídas, 80% de las mismas en el primer año de seguimiento, 60% de las recaídas en el retroperitoneo y una tasa de curación entre 96 y 100%. (215)

Como las recidivas pueden aparecer incluso 10 años después de la orquiectomía, el seguimiento ha de extenderse por un periodo largo.

En la mayoría de los estudios destinados a evaluar los factores de riesgo de recidiva post orquiectomía, la infiltración vascular o linfática a nivel de la pieza, es el factor pronostico más importante en el E1, otro factor significativo son la presencia de carcinoma embrionario y un estadio local superior a pT1, por lo que pacientes con estos elementos no serán candidatos a seguimientos. (214)

En este sentido, se observa progresión de la enfermedad en un 13% de los teratomas, 37% de los teratocarcinomas y 48% de los carcinomas embrionarios. (213)

Se ve también recurrencia de la enfermedad en un 75% de los pacientes con invasión venosa o linfática en comparación con un 29% de los que no la presentan. (211)

Pacientes sin factores de riesgo tienen 6% de posibilidades de recaída frente a un 20% cuando hay un factor de riesgo y 30-50% con más de 2 factores de riesgo. (216)

Paciente confiable y con condiciones socioeconómicas compatibles con el seguimiento
Sin factores de riesgo en la pieza de orquiectomía
TC de abdomen y pelvis y tórax normales, y marcadores negativos, o reducido de acuerdo a la vida media esperada

Tabla 4 Criterios de selección para vigilancia en TNS E1

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Linfadenectomía Retroperitoneal Primaria:

En los tumores testiculares no seminomatosos E1 el tratamiento con orquiectomía y LRP Primaria exclusivamente, se acompaña de índices de supervivencia entre 90 y 100%. (217) La linfadenectomía retroperitoneal primaria en estos casos, tiene valor terapéutico y estadificador.

Si consideramos:

- a) que existe en este estadio aproximadamente un 20% de metástasis microscópicas no detectables por métodos imagenológicos
- b) que el 80% de las recidivas detectadas en la evolución de la enfermedad se produce en estadios más avanzados de la misma, en general con metástasis sistémicas
- c) que con la LRP Primaria los índices de preservación de la eyaculación son elevados, vemos que la LRP Primaria puede ser una estrategia terapéutica válida en el tratamiento y estadificación de estos pacientes. 133, 218, 219, 220, 221)

LN son frecuentemente la primera y única sede de metástasis
La subestadificación ocurre en el 15-40% de los casos, sobretodo en el retroperitoneo
Las metástasis retroperitoneales son muchas veces diagnosticadas tardíamente
Evita la recidiva tardía de teratoma en el RP (resistente a la QT), y la persistencia de tumor retroperitoneal
El seguimiento post LRP es más simple, evitando la TC abdomen frecuente

Tabla 5 Argumentos para la LRP en TNS E1

Es una cirugía frecuente para urólogos que trabajan en centros de referencia, el seguimiento de estos pacientes es menos estricto y menos costoso y con la mejoría de las técnicas quirúrgicas, el índice de complicaciones es similar al de otros métodos terapéuticos.

Los contrarios a la cirugía mantienen que la misma no aporta beneficio alguno al 70% de los pacientes en E1 ni al 50% de los que la intervención demuestra que se encuentran en estadio de anatomopatológico 2, pues deben recibir QT adyuvante a la cirugía.

Señalan que si no se hace cirugía y aparece una recidiva en el retroperitoneo, la QT ofrece excelentes oportunidades de controlar la enfermedad metastásica, además es una intervención cara en cuanto a la hospitalización, con resultados no reproducibles en todos los centros y casi un 10% de los tumores pueden dar metástasis a través del torrente sanguíneo, eludiendo los ganglios linfáticos. (222)

QT Primaria:

Atendiendo a las consideraciones a y b vistas en el análisis de LRP Primaria y sabiendo que los resultados oncológicos y de la preservación de la eyaculación mencionados, no son reproducibles

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

en todos los centros, la QT Primaria surge como otra alternativa terapéutica para los pacientes con tumores no seminomatosos en E1, destinada fundamentalmente a erradicar la posible enfermedad metastásica microscópica evitando las complicaciones de la cirugía. (223, 224)

En Viena y desde 1985, los pacientes de alto riesgo en E1 se seleccionaron sistemáticamente para quimioterapia primaria con 2 ciclos de PEB según la presencia o ausencia de infiltración vascular, el porcentaje de recidivas fue de 14% para los pacientes en plan de vigilancia y de 5% para los tratados con QT. (225)

Si bien la QT redujo la frecuencia de recidivas en pacientes de alto riesgo, no las evito por completo.

Se lograron excelentes resultados en pacientes de alto riesgo tratados con 2 ciclos de PEB o PVB, considerado de alto riesgo aquellos pacientes con estadio local igual o superior a pT2, existencia de infiltración vascular o linfática y presencia de carcinoma embrionario en la pieza. Tras una media de seguimiento de 65 meses no se habían registrado recidivas o muertes. (226)

Estos mismos autores encontraron que 2 ciclos de QT no ejercen un impacto importante en la fertilidad ni en la sexualidad de los pacientes.

El esquema estándar emplea dos ciclos de BEP como tratamiento primario. (227)

Con seguimiento de incluso 8 años la tasa de recidivas es de tan sólo el 2,7%, y no afectaría negativamente la fertilidad ni la actividad sexual. (228)

Se ha estudiado la realización de un solo ciclo de BEP en TNS E IB con buenos resultados, no alcanza aún el grado de recomendación del tratamiento estándar. (229)

La quimioterapia también se indica en caso de metástasis confirmada posterior a una LRP. La LRP será curativa en 60-90% de los pacientes pN I, en tanto los pacientes pN II-III sin tratamiento posterior recaerán estadísticamente en el 50% de los casos. (230)

Si bien pacientes con baja carga tumoral en la pieza de linfadenectomía son pasibles de vigilancia, para los estadios pN I-II la recomendación estándar es recibir al menos 2 ciclos de BEP o EC con prácticamente 100% de SSR. Los estadios pN III se tratarán con quimioterapia según su clasificación en el score de IGCCCG.

Teniendo en cuenta estos datos y los obtenidos por los estudios de vigilancia, sabemos que el riesgo de recidiva de los pacientes de alto riesgo es de aproximadamente 30-50% tras la orquiectomía sola, parece razonable entonces que a estos pacientes se les ofrezca alguna modalidad de terapia adyuvante y en tal sentido, los resultados de la QT primaria parecen ser similares a los de la linfadenectomía retroperitoneal y quizás más reproducibles en todos los centros. (214)

Terapias Combinadas:

Dado que un 25 a 50% de los pacientes tratados mediante LRP que muestran enfermedad retroperitoneal mínima, presentaran recidiva en la evolución de la enfermedad y que un 5 a 10% de las metástasis se producen en sitios extraganglionares, existe la posibilidad de asociar en estos pacien-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

tes una QT adyuvante luego de la linfadenectomía, disminuyendo así con esta terapia combinada, las chances de recurrencia tumoral. (133, 231, 226)

Frente a la variedad de opciones terapéuticas adyuvantes luego de la orquiectomía con las que contamos en los pacientes portadores de tumores no seminomatosos en E1, se han intentado definir los factores o grupos de riesgo que presentan mayores posibilidades de recidivas o progresión de la enfermedad (tablas 5, 6, 7). (232)

Por todo lo expuesto parecería razonable en los pacientes con tumores no seminomatosos en E1 con bajo riesgo de recidiva (bajo estadio local, histología favorable, ausencia de invasión vascular) instaurar un protocolo de seguimiento luego de la orquiectomía, reservando las terapias adyuvantes (LRP o QT) para los pacientes que no cumplan estos requisitos.

Un comentario aparte, merecen los tumores que presentan inicialmente marcadores séricos negativos, en estos casos, la mayoría de los autores coinciden en que la linfadenectomía retroperitoneal o la quimioterapia primaria son el tratamiento adyuvante de elección. (112)

En suma: en TNS E1 la Vigilancia puede ser una opción en pacientes sin factores de riesgo de recidiva, motivados y con posibilidades reales de un seguimiento estricto y prolongado que incluye exámenes reiterados y exposición a la irradiación.

En pacientes que no cumplan los requisitos anteriores, debe considerarse tratamiento adyuvante a la orquiectomía, sea LRP o QT.

La LRP está particularmente indicada en pacientes con Teratoma en la pieza testicular. Otra ventaja de la cirugía es la correcta estadificación (para decidir sobre enfermedad confirmada patológicamente los tratamientos sistémicos) y la posibilidad de un seguimiento menos riguroso. Su principal inconveniente es la dificultad de reproducir los resultados de los centros de referencia.

Factores de Riesgo
Estadio local > T1
Cariocarcinoma
C.Embrionario > 50%
Invasión vascular o linfática

Tabla 6: Factores de riesgo de recidiva en tumores no seminomatosos E1

GRUPOS DE RIESGO
G1- Cero factor de riesgo
G2- Un factor de riesgo
G3- Dos factores de riesgo
G4- Tres factores de riesgo

Tabla 7: Grupos e riesgo de tumores no seminomatosos E1

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Grupos de Riesgo	Recurrencia
G1	1%
G2	9%
G3	25%
G4	60%

Tabla 8: Relación entre recurrencia tumoral y grupos de riesgo

NO SEMINOMAS E1S:

Este grupo particular de pacientes con estudios de imagen negativos luego de la orquiectomía pero con marcadores elevados, deben ser tratados inicialmente como enfermedad metastásica con 3 ciclos de PEB. (233)

NO SEMINOMAS E2A-B:

En este estadio, los pacientes presentan como opciones terapéuticas la LRP o QT exclusivas, o el uso de terapias combinadas.

Linfadenectomía Retroperitoneal Primaria: La LRP exclusivamente, puede ser satisfactoria en estos estadios en aproximadamente 50 a 70%.

En casos de recurrencia, la administración posterior de QT se acompaña de éxitos cercanos al 90%. (217) Los mejores candidatos para una LRP son los pacientes en E2A.

Otra ventaja de la cirugía es la posibilidad de disminuir las recaídas por Teratoma ya que este tumor es quimiorresistente. (234)

Casi 40% de los pacientes en estadio clínico IIA mostrará hallazgos benignos y/o se re-estadificará en Estadio I, previniendo un número significativo de tratamientos de quimioterapia innecesarios. (235)

Deberá valorarse experiencia quirúrgica del urólogo tratante y discusión con el paciente en contexto de amplia información respecto a riesgos y beneficios de las diferentes modalidades de tratamiento, ya que los informes de LRP surgen de centros de referencia y urólogos con amplia experiencia en este tipo de cirugías. (236)

Como un 30 a 50% de los pacientes tratados mediante cirugía presentaran recidiva de la enfermedad, parecería razonable el uso de QT profiláctica inmediatamente después de la cirugía con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia. (237)

En un estudio clínico de fase III, Williams y cols. Distribuyeron aleatoriamente 195 pacientes con enfermedad retroperitoneal completamente extirpada con cirugía en 2 grupos, uno seguido con observación y otro tratado con dos ciclos de QT con cisplatino.

Tras una media de seguimiento e 4 años, el 49% de los pacientes del grupo de observación habían sufrido recidivas en comparación con el 6% del grupo tratado con QT. Sin embargo, la supervivencia fue similar en ambos grupos (97%). (232)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Estos autores no pudieron encontrar asociación entre recidivas y tipo histológico del tumor por lo que concluyeron que no podía identificarse ningún sub grupo en el que la tasa de recidiva fuera tan alta que hiciera obligatorio el uso de la QT adyuvante, sin embargo las tasas de recidivas fueron mayores en los casos de estadio ganglionar avanzado; dicha tasa fue de 40% en los pacientes con ganglios microscópicamente positivos, 53% en los que tenían ganglios menores a 2 cm y 60% en los que tenían ganglios mayores a 2 cm.

El riesgo de recidiva en los pacientes con afectación retroperitoneal sustancial tratados con cirugía pero sin QT adyuvante es en general superior al 50%, por esta razón, la mayor parte de los centros recomiendan la QT adyuvante en lugar de la vigilancia para los pacientes con afectación ganglionar moderada de los ganglios linfáticos retroperitoneales, es decir un estadio anatomopatológico E2b. (238)

El inconveniente de la quimioterapia adyuvante es que se administra de manera innecesaria en alrededor del 50% de los pacientes (grupo de pacientes que se curarían solo con la linfadenectomía retroperitoneal), aunque es muy posible que la QT que necesitan los enfermos que no reciben tratamiento adyuvante sea mucho más intensa cuando aparezca la recidiva.

Los resultados de Motzer y cols. Indican que dos ciclos de etopósido y cisplatino pueden resultar adecuados como tratamiento adyuvante, en cambio los pacientes que sufren recidivas deben ser tratados con 4 ciclos de etopósido y cisplatino o 3 ciclos de PEB. (239)

A pesar de las menores posibilidades de recidiva que presentarían los pacientes con esta terapia combinada, algunos autores prefieren realizar solamente la linfadenectomía retroperitoneal y reservar el uso de QT para los casos de recurrencia, ya que las tasas de éxito de la misma en estas situaciones supera incluso el 90% y en caso de no presentarse recidiva en la evolución de la enfermedad, se evitaría al paciente las posibles complicaciones de la QT. (240, 241, 242, 224, 243)

Quimioterapia Primaria: la QT como tratamiento exclusivo en estos pacientes, se acompañan también de altas tasas de éxito, en torno al 90%. (244, 143)

La serie de Royal Marsden Hospital publicada por Horwich, sobre 122 pacientes tratados con 4 ciclos de QT basada en cisplatino, muestra que se pudo evitar la linfadenectomía en el 69% de sus pacientes, solo el 17% de los casos con E2a y el 39% de los casos con E2b precisaron la disección de los ganglios tras la QT. (245)

Horwich y cols. Llegaron a la conclusión de que la ventaja de la QT primaria radica en su capacidad para lograr una supervivencia equivalente a la cirugía retroperitoneal, con una baja incidencia de insuficiencia eyaculatoria a largo plazo, de hecho en esta serie solo un 4% de los pacientes presentaron esta complicación.

En una serie del M.D.Anderson sobre 50 pacientes tratados con QT primaria, solo el 22% de los casos necesitan linfadenectomía luego de la QT. (246)

Series actuales confirman la eficacia de la QT en TNS E2. (247)

Los regímenes de quimioterapia estándar son BEP por tres ciclos con un régimen modificado para

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

niños y EP por cuatro ciclos para pacientes con pronóstico favorable.

En un estudio aleatorizado se observó que la bleomicina es un componente esencial del régimen de BEP cuando solo se administran tres ciclos. (248)

Otros regímenes que combinaron drogas como vinblastina o ciclofosfamida a las anteriores parecen producir resultados similares en supervivencia, pero ya no se consideran estándar porque poseen mayor toxicidad que BEP.

Dado que la cirugía con conservación de nervios no puede realizarse adecuadamente en muchos pacientes con enfermedad en E2b o mayor, la ventaja de la QT primaria sobre la preservación de la eyaculación, probablemente se limita a este grupo de pacientes, además, es necesario contrapesar la conservación de la función eyaculatoria con la toxicidad gonadal inducida por la QT.

Algunos autores sugieren que la toxicidad de los ciclos cortos de QT podría ser significativamente menor, Cullen y cols.

No encontraron diferencias en los parámetros pre o post tratamiento en el semen de los pacientes tratados con solo 2 ciclos de PEB. (249)

Otra complicación a largo plazo de la QT es el desarrollo de segundos tumores malignos, con aumento del riesgo de padecer leucemia, linfomas, sarcomas, melanoma y tumores gastrointestinales, con riesgos relativos que oscilan entre 1,7 y 8,8. (250)

No obstante, el riesgo absoluto sigue siendo bajo y es probable que sea inferior en la era actual de QT menos intensiva para los pacientes de bajo riesgo.

Recordemos también que hasta un 28% de los pacientes estadificados en E2 por métodos radiológicos, pueden no presentar afectación ganglionar cuando son sometidos a linfadenectomía retroperitoneal. (251)

En los pacientes que presentan tumores de tipo teratoma o con componente importante del mismo.

Debemos recordar que este tipo de histológico es radio y quimio resistente, por lo que la cirugía representa la única opción terapéutica en estos casos. (252)

En suma: La QT es la opción más aceptada para TNS E2A-B. Algunos centros prefieren la realización de LRP e indicar QT solamente en pacientes con enfermedad patológica extensa (pE2b) o cuando exista recaída de la enfermedad, ya que la realización de la QT inmediata o diferida parece no afectar la sobrevida global de estos pacientes.

NO SEMINOMAS E2C Y E3:

El pronóstico antes de la década del 70 era bastante ominoso, el empleo de QT en base a cisplatino y las nuevas modalidades con etopósido, ifosfamida y carboplatino han hecho que hoy los índices de sobrevida en este estadio se sitúen entre 70 y 90%. (223, 253, 254) El empleo de cirugía

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

adyuvante pos QT para resección de masas residuales, logra una sobrevida del 10 al 30% adicional en estos pacientes. (148, 40, 138)

Se acepta que el tratamiento de inicio para los tumores en este estadio es la orquiectomía seguida de QT sistémica, la orquiectomía debe hacerse aún en aquellos pacientes tratados de inicio con QT pues se observa enfermedad residual testicular en un 23 a 50% de los casos. (255, 256, 257)

La indicación de tratamiento y el pronóstico en este estadio, se desarrolla en base al Sistema de estadificación pronóstica para cáncer de células germinales metastásicos del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

En un análisis conjunto de ensayos de quimioterapia realizados en 2006, los resultados de sobrevida global correspondiente a los grupos de riesgo favorable, intermedio y precario fueron 94, 83 y 71%, respectivamente. (258)

Múltiples trabajos apoyan el concepto que el esquema PEB (cisplatino, etopósido y bleomicina) debe ser el preferido para el tratamiento inicial (primera línea) de todos los pacientes con cáncer metastásico de testículo, por ser menos tóxico en caso de enfermedad mínima o moderada y más eficiente en caso de enfermedad avanzada por la clasificación de la Universidad de Indiana. (143, 259)

El tratamiento con 3 ciclos de BEP o 4 ciclos EP, es la opción de tratamiento estándar, con resultados similares en sobrevida y menos toxicidad que el PVB: cisplatino, vinblastina y bleomicina y menos efectos adversos hematológicos que VIP: etopósido, ifosfamida, más cisplatino. (260, 261)

En los pacientes de riesgo favorable, dos ensayos aleatorizados que compararon 3 con 4 ciclos de BEP notificaron que no hubo un beneficio importante de un tratamiento más prolongado para esta población. (262)

Por tanto 3 ciclos de BEP es tratamiento de elección en el subgrupo de buen pronóstico mientras 4 ciclos de EP es la alternativa en pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar (más de 40 años, alteración de la función renal y comorbilidad pleuropulmonar).

En los pacientes de riesgo intermedio y precario 4 ciclos de BEP es el tratamiento de elección. International Germ Cell Collaborative Group. (263)

En pacientes de Mal Pronóstico, se han intentado elaborar esquemas de QT más agresivos de primera línea, pero estos no resultan superiores al esquema con 4 ciclos PEB. Una posibilidad a considerar en este grupo de pacientes, es derivarlos a centros de referencia. (264, 265)

Si bien se realizaron numerosos intentos para establecer un régimen superior a BEP, los datos disponibles respaldan la administración de cuatro ciclos de BEP como tratamiento de referencia, con

Sobrevida Libre de Enfermedad de aproximadamente 80% a 5 años para pacientes con pronóstico intermedio y 45-50% para pacientes con pronóstico precario. (125)

La combinación de etopósido, ifosfamida, y cisplatino (VIP) se considera una alternativa al régi-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

men de BEP para pacientes con función pulmonar comprometida u otras comorbilidades que impida el tratamiento con bleomicina. (266)

La adición de paclitaxel al régimen de BEP (T-BEP) ha demostrado prolongar la Sobrevida Libre de Enfermedad pero sin cambios en Sobrevida Global. (267)

Promisorios resultados ha demostrado el esquema bleomicina, vincristina, cisplatino seguido de 2 o 3 ciclos de BEP (C-BOP/BEP), aunque la mejoría en resultados oncológicos conllevó mayor toxicidad. (268, 269)

QUIMIOTERAPIA POR FALLA DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Pacientes que no logran remisión completa o recaen precozmente a terapias de primera línea requieren un manejo cuidadoso y en lo posible en el marco de protocolos de investigación.

El tratamiento habitual en estos casos es la quimioterapia de segunda línea. La IGCCCG propuso un score pronóstico en base a diferentes factores: histología TS vs TNS, localización del tumor primario, la respuesta a la quimioterapia inicial, tiempo libre de progresión, AFP y HCG antes del tratamiento de rescate, y la presencia de metástasis en hígado, hueso o cerebro.

Los esquemas de segunda línea pueden administrarse en dosis convencionales o en regímenes de altas dosis con soporte de células madre/trasplante de médula ósea.

Los pacientes con tumores primarios gonadales, respuesta parcial o duración >6 meses de respuesta completa con quimioterapia de primera línea pueden tener > 60% de SG con quimioterapia en dosis convencional.

Aquellos con enfermedad refractaria o remisiones de corta duración <6 meses y los que tienen enfermedad mediastinal alcanzan SG <10% con regímenes similares.

Por el contrario, pueden lograr respuesta completa duradera en el 30-60% de los casos con quimioterapia en dosis altas (HDQT). (270, 271)

Los esquemas en base a cisplatino provocarán remisiones a largo plazo en aproximadamente 15 a 40% de los pacientes con recidiva tras la quimioterapia de primera línea. Los regímenes de elección en dosis convencionales son cuatro ciclos de PEI/VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), cuatro ciclos de TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) o cuatro ciclos de Velp (vinblastina, ifosfamida, cisplatino).

En la actualidad, es imposible determinar si la quimioterapia combinada a base de cisplatino administrada en dosis convencionales resulta suficiente como primer tratamiento de rescate o si debe intentarse una intensificación precoz del tratamiento de rescate con quimioterapia en dosis altas.

De todas formas, estudios retrospectivos evidencian el beneficio de la quimioterapia a altas dosis en los pacientes con mala respuesta al tratamiento inicial International. (272)

Estudios controlados observaron mayores efectos tóxicos y defunciones relacionadas con el trata-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

miento de dosis altas, sin mejoría en la tasa de respuesta o la supervivencia global. (273, 274)

Dos estudios recientes aleatorizados de fase 3 han abordado el papel de la QT a altas dosis como tratamiento de rescate.

En el primer estudio, se asignaron al azar 263 pacientes a cuatro ciclos de VIP o tres ciclos de VIP seguidos por uno ciclo de altas dosis con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida. No se obtuvo diferencias significativas a 3 años.

Un segundo estudio comparó VIP en dosis estándar más tres ciclos de altas dosis de carboplatino y etopósido (grupo A) o tres ciclos de VIP más un ciclo de altas dosis de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida (grupo B).

El estudio se detuvo después de la constatación de un exceso de mortalidad relacionada con el tratamiento en el brazo B. La revisión posterior mostró tendencia a una mayor SG en este último grupo. (273, 275)

QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD REFRACTARIA AL CISPLATINO

Se cree que alteraciones en la reparación genética, inducción de la apoptosis y la inestabilidad de microsatélites están asociadas con la resistencia a cisplatino.

Diferentes combinaciones han demostrado tasas de respuesta de hasta el 50%, incluyendo un 10% de supervivencia a largo plazo aunque por lo general la duración de la remisión es moderada.

Diferentes planes de quimioterapia en altas dosis se han ensayado en estos casos. Se han establecido diferentes scores para definir la inclusión en los diferentes planes de tratamiento y predicción de respuesta.

Paclitaxel y gemcitabina sinérgicas con Cisplatino, y otras drogas como oxaliplatino o Irinotecan en dosis estándar, han demostrado ser activas en el tratamiento de los TCG refractarios. (276, 277)

Se requieren nuevos protocolos de tratamiento y randomización en el futuro, para resolver que modalidad terapéutica es la óptima. Además las variables pronósticas que se desprendan de los mismos se espera que contribuyan a poder realizar una estratificación de riesgo y de inclusión en estrategias de terapia de rescate más ajustadas.

El bloqueo de la actividad de la tirosina quinasa de receptores de factores de crecimiento angiogénicos como VEGFR-2 y sus vías de señalización, pueden tener un papel importante en la progresión metastásica.

Por lo tanto, hay cierto fundamento para el uso de sunitinib en pacientes con tumores de células germinales refractarios a cisplatino. Hasta el momento las respuestas clínicas han sido modestas lo que sugiere que sunitinib como un único agente es poco probable que tenga un papel importante en los casos refractarios.

Otros ensayos han incluido la talidomida, bevacizumab y Everolimus pero en definitiva una mejor

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

comprensión de la biología de estos tumores serán útiles para definir el papel exacto de las terapias blanco. (278, 279, 280)

QUIMIOTERAPIA POSTERIOR A LA RESECCIÓN DE MASA RESIDUAL

En estos casos el tratamiento debe llevarse a cabo en centros con experiencia. La decisión de tratamiento adicional depende de muchos factores como tipo específico de cáncer, el tratamiento previo, el sitio de recidiva y consideraciones individuales a cada paciente. Los pacientes que tuvieron una respuesta inicial completa a la quimioterapia de primera línea y los pacientes sin enfermedad extensa tienen los resultados más favorables.

Si bien los casos donde sólo se informa teratoma o fibrosis irán a vigilancia, en los pacientes con hallazgos de tumor viable: sea coriocarcinoma, saco vitelino o embrionario, deberá proponerse quimioterapia. Los esquemas disponibles incluyen dosis convencionales de EP, VeIP o TIP.

TRATAMIENTO DE LAS MASAS RESIDUALES POST QUIMIOTERAPIA

La cirugía retroperitoneal de rescate pos QT está indicada en aquellos pacientes con masas residuales detectadas por TC o persistencia de marcadores elevados, esta cirugía es necesaria en un 25 a 30% de los pacientes sometidos a QT, aumentando este porcentaje a un 60-70% si hay elementos de teratoma en el tumor primario. (138)

El análisis histológico de estas masas residuales revela un 40% de necrosis o fibrosis, 40% de teratoma y 20% de tumor residual, en este último caso el paciente puede beneficiarse con un nuevo ciclo de QT alternativa. (40) Cuando el análisis de las masas es después de una QT de Rescate, el porcentaje de tumor viable se eleva al 50%.

Hallazgos post QT de 1ra línea	Necrosis/fibrosis 40%	Teratoma 40%	Tumor Viable 20%
Hallazgos post QT de Rescate	Necrosis fibrosis 10%	Teratoma 40%	Tumor Viable 50%

Tabla 9 Hallazgos histológicos en LRP de masas residuales

En la Universidad de Indiana, los pacientes en los que debe aplicarse linfadenectomía pos QT se dividen en a) enfermos habituales y b) enfermos complicados. (282)

ENFERMOS HABITUALES

En el primer grupo de candidatos a linfadenectomía, se incluyen los pacientes que tienen cáncer testicular diseminado, han recibido 3 o 4 ciclos de QT basada en cisplatino, las cifras de AFP y hCG se han normalizado luego de la QT y presentan enfermedad residual radiológica.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Es lo que se conoce habitualmente como LRP de Rescate.

ENFERMOS COMPLICADOS

El grupo de enfermos considerados complicados, está formado por 4 categorías distintas: la primera se designa "de salvataje" y se trata de enfermos que han recibido 3 o 4 ciclos de QT basada en cisplatino sin que los marcadores tumorales se hayan normalizado.

Estos pacientes entran en un segundo protocolo terapéutico y la mayoría acaba recibiendo 8 ciclos de quimioterapia con cisplatino o una quimioterapia de altas dosis con apoyo de medula ósea autóloga. Si tras la QT de salvataje sigue existiendo enfermedad residual, pero se normalizan los marcadores.

A estos pacientes se les asigna a linfadenectomía de salvataje postquimioterapia.

La segunda categoría de pacientes complicados son los que se someten a una linfadenectomía "desesperada", se trata de enfermos que han recibido múltiples ciclos de QT pero en los que nunca se han llegado a normalizar las cifras de AFP o hCG, lo que indica la persistencia de un cáncer resistente a la QT.

Si el único lugar de enfermedad persistente es el retroperitoneo, la linfadenectomía puede lograr supervivencia a largo plazo en el 20 a 33% de los casos. (283)

La tercer categoría de pacientes complicados es la que denominamos linfadenectomía "repetida", se trata de enfermos en los que ya se ha hecho un intento previo de linfadenectomía pos QT pero en los que el tumor ha recidivado en el campo de la disección.

El último grupo de pacientes considerados complicados, son los evaluados como irresecables, se trata de un grupo relativamente pequeño de enfermos cuyo pronóstico es muy malo.

La linfadenectomía pos QT cuyo hallazgo revela solamente fibrosis o necrosis, se transforma en definitiva en un procedimiento de estadificación.

Este hallazgo indica un buen pronóstico a largo plazo para el paciente. Aunque a costa de una intervención de morbilidad significativa.

Sería ideal utilizar parámetros clínicos para determinar los pacientes que tienen grandes probabilidades de presentar únicamente fibrosis o necrosis y evitarles así la cirugía pos QT.

En este sentido, la mayoría de los pacientes con seminoma no son candidatos a linfadenectomía. Como ya comentamos, la recomendación de algunos centros en estos casos es la exploración quirúrgica de toda masa tumoral residual mayor a 3 cm con PET positivo, en cambio otros grupos recomiendan la observación de las masas residuales con independencia de su tamaño y de los resultados del PET por sus falsos positivos, en una serie de la Universidad de Indiana, 19 de 21 pacientes portadores de seminomas con masas residuales mayores de 3 cm que fueron acompañados en la evolución, no mostraron nuevos signos de enfermedad. (284, 285)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Podría decirse que cada vez más, la tendencia es a vigilar las masas residuales pos QT en los tumores seminomatosos ya que tienen altas probabilidades de ser solamente fibrosis o necrosis y la cirugía de estas masas presenta dificultades técnicas por la reacción desmoplásica de los tejidos y de los vasos y órganos comprometidos por estas masas residuales. Dificultades estas que no se observan en los tumores no seminomatosos.

En el caso de pacientes con tumores no seminomatosos y masas residuales post QT, la indicación más clara de linfadenectomía de rescate es la de pacientes con teratoma en la pieza de orquiectomía ya que en estos casos se observa tumor residual en la masa extirpada en un 82% de los pacientes. (286)

Si se hace una estratificación según el tamaño del tumor para intentar predecir aquellos casos en que solo se encontrara fibrosis, no se encuentran diferencias en los grupos de masas mayores o menores a 3 cm.

La Universidad de Indiana en un análisis de 78 pacientes no encontró diferencia en cuanto al resultado final al comparar el grupo de paciente con masas mayores de 3 cm con respecto al grupo de menor tamaño. (286)

Fossa y cols. Del Norwegian Radium Hospital de Oslo es uno de los pocos grupos que recomiendan la observación si en la pieza de orquiectomía no existe teratoma. Los marcadores se normalizan luego de la QT y la masa residual es inferior a 2 cm. (287)

La tendencia actual es a la exploración quirúrgica de las masas residuales post QT en los tumores no seminomatosos independiente de su tamaño.

Toner y cols., en un análisis multivariante de 185 pacientes identificaron el tamaño y la retracción de la masa residual y las cifras previas de LDH y AFP como los mejores factores para predecir los casos en que solo se encontrara necrosis, sin embargo no se identificó factor alguno que permitiera excluir selectivamente a los pacientes con tumor germinal viable o teratoma en el retroperitoneo. (288)

Otro elemento a considerar es si el hallazgo de necrosis en una localización (ej: retroperitoneo) permite predecir lo que sucederá en otras (ej: tórax), al respecto, Brenner y cols. Sobre 24 pacientes sometidos a extirpación simultánea de masas retroperitoneales y torácicas encontraron discordancias anatomopatológicas en 6 de ellos, estos autores plantean que la identificación de una neoplasia no-viable no evita la necesidad de efectuar la resección de una segunda localización. (289)

La experiencia del grupo de Indiana muestra que el hallazgo de necrosis en el abdomen permite predecir que la masa torácica será necrótica con una probabilidad del 89%. (290)

Al igual que otros autores llegaron a la conclusión de que puede predecirse la necrosis con una probabilidad alta pero que, por desgracia, esta predicción no permite excluir con fiabilidad la existencia de cáncer.

Antes de decidir la conducta frente a una masa residual pos QT podemos considerar:

- 1) el tipo histológico
- 2) el tamaño de la masa inicial

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

- 3) el porcentaje de retracción de la masa luego de la QT
- 4) los niveles de LDH, alfa FP y beta Hcg
- 5) los hallazgos del PET/TC

Pero sobre todo, debemos usar el sentido común pues no es lo mismo una masa residual de 4 cm cuya masa inicial ocupaba todo el retroperitoneo, cuyos valores de alfa FP de 5.000 UI, descienden a 25 UI para un normal hasta 10 UI, que una masa supongamos de 2 cm cuyo volumen inicial era de 5 cm, con una alfa fetoproteína que de 45 UI desciende a 25 UI.

En esta situación hipotética, probablemente la masa más pequeña contenga tumor en actividad.

Sin embargo, no está claro si el retraso de la intervención en los pacientes en los que se prevé necrosis, pero que finalmente no la tienen, afectará la sobrevida. Para ello es necesario esperar a futuros estudios sobre la supervivencia a largo plazo de este grupo de pacientes sumamente seleccionados.

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS TARDÍAS

Se entiende por recidiva tardía aquella que ocurre luego de 2 años libre de enfermedad en ausencia de otro tumor testicular primario.

Su incidencia es baja (2% a 4%), 60% lo hacen luego de los 10 años, más de la mitad de los casos recidivan en el retroperitoneo, son en general quimioresistentes y su sobrevida es de 25% a 45%. La posibilidad de curación en estos enfermos depende de su resecabilidad quirúrgica. (291, 292)

VALORACIÓN DE PACIENTES DE ALTO RIESGO

Aproximadamente 20% de los pacientes con metástasis al momento del diagnóstico terminan por fallecer de su neoplasma. Según el resultado final previsible del tratamiento estándar inicial se han distinguido 2 grupos:

a) el primer grupo es el formado por la mayoría de los pacientes, en los que es probable lograr una respuesta completa inicial (tumores de bajo riesgo).

El desafío en estos pacientes consiste en reducir la toxicidad de la QT manteniendo al mismo tiempo la elevada tasa de curaciones

b) el segundo grupo está formado por aquellos pacientes en los que es probable que no pueda lograrse una respuesta completa duradera con los tratamientos convencionales (tumores de riesgo alto).

El objetivo principal en esta población, consiste en mejorar los porcentajes de respuesta completa y en general, los protocolos de QT en este grupo de pacientes prestan una mayor toxicidad. (293)

En una serie de estudios bien ejecutados pudo comprobarse que tres ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino o 4 ciclos de etopósido y cisplatino constituyen el tratamiento óptimo para los pacientes de bajo riesgo, la aplicación de cualquiera de estos protocolos permite obtener de manera constante tasas de respuesta completa del 90 a 95%. (294, 295, 296)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Sin embargo, no se ha logrado mejorar el tratamiento de los pacientes de alto riesgo.

La ausencia de una clasificación pronóstica uniforme ha hecho que en los estudios diseñados para los pacientes de alto riesgo se incluyan proporciones variables de enfermos de bajo riesgo, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Bajorin y cols. Publicaron una comparación de los criterios para calificar los pacientes en grupos de bajo o alto riesgo utilizados por el EORTC, la Universidad de Indiana, el National Cancer Institute y el MSKCC, la asignación retrospectiva a los estados de alto y bajo riesgo demostró que había diferencias importantes en la asignación del riesgo.

Las asignaciones de los pacientes a estas categorías solo fueron concordantes en un 56% y es en los pacientes considerados de alto riesgo donde las diferencias fueron más importantes. (297)

El uso de criterios tan distintos para la asignación de los grupos de riesgo en los estudios clínicos dio lugar a la formación del International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), el cual en un estudio de 5202 pacientes con tumores no seminomatosos avanzados y 660 pacientes con seminomas avanzados, intento definir los factores pronósticos independientes para ser utilizados en un sistema de clasificación.

Los niveles de LDH, hCG, AFP previos al tratamiento, la localización del tumor primario (mediastínico frente a testicular o retroperitoneal) y la presencia de metástasis viscerales no pulmonares fueron factores independientes para la supervivencia.

Teniendo en cuenta la respuesta a la QT se establecieron grupos de pronóstico bueno, intermedio y malo (tabla 9). (298)

Aunque la clasificación pronóstica IGCCCG permite identificar a la mayoría de los pacientes que no logran la remisión completa con el tratamiento convencional, no permite predecir correctamente el resultado final de todos los casos.

Alrededor del 10% de los pacientes identificados como de bajo riesgo no responden al tratamiento y fallecen de su enfermedad; de la misma forma, el 40-50% de los pacientes de alto riesgo pueden curar con la QT convencional.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Tipo Histológico	Marcadores Séricos	Extensión de la Enfermedad
NO SEMINOMAS		
Bajo Riesgo	LDH < 1,5 de lo normal hCG < 5000 UI/ml AFP < 1000 UI/ml	Sin evidencia de metástasis no pulmonares
Riesgo Intermedio	LDH 1,5 - 10 de lo normal hCG 5000 – 50.000 UI/ml AFP 1000 – 10.000 UI/ml	Sin evidencia de metástasis no pulmonares
Alto Riesgo	LDH > 10 de lo normal hCG > 50.000 UI/ml AFP > 10.000 UI/ml	Evidencia de metástasis no pulmonares
SEMINOMAS		
Bajo Riesgo		Sin evidencia de metástasis no pulmonares
Riesgo Intermedio		Evidencia de metástasis no pulmonares

Tabla 10: Estratificación del riesgo según el IGCCCG.

Parecería que los factores pronósticos clínicos previos al tratamiento han llegado a su límite actualmente, pero es posible que los factores post tratamiento puedan mejorar la capacidad para establecer el pronóstico, en tal sentido se han dedicado importantes esfuerzos al estudio de la desaparición de los marcadores tumorales en suero durante las primeras 3 a 6 semanas de tratamiento.

En el 85% de los pacientes con tumores de células germinales avanzados se produce una elevación inicial de la AFP o hCG, entre el segundo y décimo día a partir del inicio del tratamiento quimioterápico puede haber una elevación imprevisible de estos marcadores que no se asocia a un pronóstico desfavorable.

A partir de este momento, los niveles de marcadores tumorales deben caer de manera exponencial, con una semivida de 2 a 3 días para la hCG y de 5 a 7 días para la AFP; la aparición de una meseta y la elevación posterior de cualquiera de estos marcadores, anuncia que el tratamiento fracasará.

Investigadores del MSKCC publicaron su experiencia al respecto en 198 pacientes tratados con QT basada en cisplatino, solo 29% de los pacientes con prolongación de la semivida de cualquiera de los dos marcadores lograron respuestas completas, en cambio sí lo lograron el 89% de aquellos pacientes en los que el descenso de los marcadores fue satisfactorio. (299)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En contrapartida, investigaciones del Royal Marsden Hospital no encontraron correlación estadística alguna entre la prolongación de la semivida de los marcadores y la sobrevida. (300)

Por lo tanto, el uso del descenso de los marcadores tumorales como indicador precoz del fracaso terapéutico sigue dentro del campo de la investigación.

Ensayos con combinación de cisplatino, vincristina, metotrexato, bleomicina, actinomicina D, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido han resultado prometedores en pacientes de alto riesgo no tratados previamente, habiéndose logrado supervivencias del 73 al 81% en los pacientes de mal pronóstico según la IGCCCG. (301, 302, 303)

Los prometedores resultados de QT de altas dosis asociados a TAMO en protocolos de salvataje, llevó a investigar esta modalidad terapéutica en pacientes con características de alto riesgo, los resultados de 2 estudios del MSKCC resultaron beneficiosos, no así la experiencia con el modelo Institut Gustave-Roussy. (304, 305, 306)

Actualmente el uso de Stem-cell se investiga como modalidad asociada a QT en pacientes de mal pronóstico. (307)

En el campo de los estudios genéticos y moleculares se abre ahora un espacio para identificar a los pacientes con riesgo de morbilidad a largo plazo y encarar su seguimiento en directrices de guías clínicas basadas en la evidencia. (308, 309, 310)

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER TESTICULAR

TIPO CELULAR

El pronóstico de los tumores germinales está estrechamente ligado al tipo histológico y a pesar de que los actuales métodos terapéuticos, aunados con la detección precoz de metástasis, han igualado prácticamente la evolución de las distintas variantes, sigue siendo cierto que los carcinomas embrionarios y los tumores del saco vitelino, son más agresivos que los seminomas y que la presencia de un auténtico coriocarcinoma, así como la transformación maligna del componente teratoma, son indicativos de una mayor capacidad metastásica y quimioresistencia respectivamente.

Volúmenes crecientes de carcinoma embrionario en el tumor primario se relacionan directamente con un riesgo aumentado de metástasis a distancia, volúmenes tumorales menores de 2ml de este tipo histológico, se observan en un 57% de pacientes en estadio patológico A, en comparación con un 15% de los pacientes con metástasis retroperitoneales. (311)

EXTENSIÓN TUMORAL

A diferencia de las neoplasias del resto del aparato urogenital, en la clasificación por estadio de los tumores testiculares se ha tenido poco en cuenta el estadio local, posiblemente porque al principio casi todos los pacientes acudían a la consulta con enfermedad metastásica y además porque el pronóstico se ligaba más a las fases avanzadas de la enfermedad.

Sin embargo, es cada vez más importante la evaluación local de los tumores testiculares ya que los pacientes son detectados en fases más tempranas y existen elementos de compromiso locorreional de valor pronóstico a la hora de optar entre una conducta intervencionista o el seguimiento clínico del paciente en estadios precoces de la enfermedad.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En un intento de mejorar los valores predictivos de los factores de riesgo histopatológicos, que son cercanos al 50%, trabajos recientes han analizado factores de riesgo no tradicionales entre los que se destacan la evaluación de la proliferación celular en fase S mediante citometría de flujo y la valoración por inmuno-histoquímica de anticuerpos monoclonales MIB-1, obteniéndose por estos métodos de estudio, valores predicativos entre 47 y 87% con una sensibilidad y especificidad para los mismos de 71 y 70% respectivamente. (312, 313)

PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Las posibilidades de respuesta al tratamiento quimioterápico y por lo tanto el pronóstico de los pacientes con enfermedad diseminada, fueron evaluados por distintos estudios, que definieron parámetros indicativos de buen y mal pronóstico (tabla 10).

Este concepto es de gran relevancia clínica, pues los pacientes con parámetros de mal pronóstico podrían recibir de inicio regímenes quimioterápicos más agresivos y deben acompañarse en su seguimiento con mayor rigor. (186)

También la extensión y localización de las metástasis, representan uno de los factores pronóstico más importantes y es por esto que el Southeast Cancer Study Group estableció un sistema que clasifica la enfermedad metastásica en mínima, moderada y avanzada (TABLA 11), con respuestas favorables al tratamiento quimioterápico con PEB del 99,90% y 58% respectivamente. (314)

Diseminación avanzada por la clasificación de Indiana University
Tumor primario extragonadal
Tratamiento quimioterápico o radioterápico previo
AFP mayor de 10.000 u/l y Beta hCG mayor de 50.000 u/ml
DHL mayor de 400 UI

Tabla 11: Parámetros de mal pronóstico en el Cáncer Metastásico de Testículo

Diseminación Mínima
Elevación de los niveles de marcadores exclusivamente
Ganglios linfáticos cervicales + ganglios linfáticos retroperitoneales no palpables
Enfermedad retroperitoneal no palpable y operable
Menos de 5 metástasis pulmonares por campo pulmonar y ninguna de ellas mayor a 2 cm de diámetro + ganglios linfáticos retroperitoneales no palpables
Diseminación Moderada
Lesión ocupante abdominal palpable exclusivamente (sin enfermedad supradiafragmática)

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Cantidad moderada de metástasis pulmonares: 5-10 metástasis por campo pulmonar y ninguna de ellas mayores de 3 cm de diámetro o metástasis pulmonares solitarias mayores de 2 cm + ganglios linfáticos retroperitoneales no palpables
<i>Diseminación Avanzada</i>
Neoplasia de células germinales no seminomatosa primaria en el mediastino o más de 10 metástasis pulmonares por campo pulmonar
Lesión ocupante abdominal palpable más enfermedad supradiafragmática
Metástasis en hígado, huesos o sistema nervioso central

Tabla 12: Sistema de estadificación de la Universidad de Indiana para El Cáncer Testicular Diseminado (231)

ESTRATEGIAS EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER TESTICULAR

Teniendo en cuenta los conocimientos actuales sobre los patrones de recidiva del cáncer testicular en estadio I y II la sensibilidad y costos de los diferentes estudios paraclínicos se proponen estrategias de seguimiento adecuadas a cada grupo de pacientes.

PACIENTES EN ESTADÍO I

En los pacientes sometidos a vigilancia en este estadio es de esperar recidivas en el 25 a 30% de ellos, el 90% de estas recidivas aparecen en el primer año, después del 5to año solo se observan recidivas en 2 a 3% de los pacientes y la mayoría de estas recidivas retroperitoneales se detectan mediante tomografía. (315)

La inmensa mayoría de las recidivas pulmonares aparecen en el primer año, mientras que las recidivas retroperitoneales pueden verse a lo largo de un periodo de 5 años y el volumen de las recidivas retroperitoneales tiende a ser mayor que el de las pulmonares.

En los pacientes sometidos a linfadenectomía retroperitoneal terapéutica o a QT primaria, el seguimiento puede ser menos riguroso y se pueden espaciar los controles tomográficos ya que son estos tratamientos adyuvantes los índices de recaída son muy inferiores a los de los pacientes en vigilancia.

El estudio inicial de todos los pacientes debe incluir el examen clínico, una TC tóraco abdominal y marcadores tumorales.

El seguimiento deberá ser frecuente durante los 2 primeros años independientemente del tratamiento efectuado y debe incluir examen clínico y marcadores mensuales o bi-mensuales y TAC cada 3-6 meses.

Después de los 5 años es probable que sea suficiente un control anual.

PACIENTES EN ESTADIO II Y III

Estos pacientes han recibido todos algún tipo de tratamiento adyuvante luego de la orquiectomía y en estos casos los índices de recidivas y la localización, varían según el tratamiento adyuvante efectuado.

En los pacientes sometidos exclusivamente a linfadenectomía, con enfermedad retroperitoneal microscópica, es de esperar un índice de recidivas de 7 al 11% y prácticamente la totalidad ocurren fuera del retroperitoneo, cuando la linfadenectomía muestra una enfermedad retroperitoneal moderada, el porcentaje de recidivas extraabdominal es del 48%. (316)

Cuando a los pacientes con enfermedad retroperitoneal mínima sometidos a cirugía, se asocia quimioterapia, las recidivas son raras y casi todas ocurren en el primer año, en contrapartida, cuando la enfermedad retroperitoneal es moderada o avanzada, las recidivas en el retroperitoneo son frecuentes (50-90%) y se ven en periodos de tiempo más alejados (1 a 5 años). (317)

Como se puede observar, el lugar inicial de la propagación de la mayoría de los tumores testiculares es el retroperitoneo, menos del 10% se diseminan por vía hematógena evitando el retroperitoneo.

Si existen ganglios linfáticos retroperitoneales afectados, esta es la localización de más difícil control, no solo son más frecuentes las recidivas en este sitio sino que alcanzan volúmenes mayores, a lo largo de periodos más largos y se asocian con menos frecuencia a elevaciones de los marcadores tumorales. (318)

Las recidivas tardías tienen peor pronóstico ya que la mayoría de estos tumores son menos sensibles a la QT en comparación con las recidivas precoces.

Después de los 2 años, es posible reducir los controles tomográficos en los pacientes con enfermedad retroperitoneal mínima sometidos a linfadenectomía ya que las recidivas en el retroperitoneo más allá de los 2 años son raras en estos pacientes, por el contrario en los enfermos no tratados con linfadenectomía o sometidos a ella pero con enfermedad retroperitoneal significativa, el control tomográfico debe hacerse cada 6 meses hasta los 5 años pues el riesgo de recidivas retroperitoneales es mayor en este grupo de enfermos.

EFFECTOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TESTICULARES

En la actualidad son previsibles tasas de curación superiores al 80-90% en la mayor parte de los pacientes en quienes se diagnostica un tumor testicular, las posibilidades de curación de esta neoplasia junto a su tendencia a afectar a una población joven puede hacer que los pacientes vivan muchos años sin enfermedad una vez terminado el tratamiento inicial, por lo tanto cualquier efecto secundario asociado a la curación del cáncer testicular puede tener consecuencias sobre la calidad de vida de estos jóvenes pacientes.

Analizaremos ahora los efectos secundarios de los tratamientos instituidos, ya sea cirugía, radioterapia o quimioterapia, así como la aparición de segundos tumores malignos germinales o no germinales.

EFFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER TESTICULAR

La disección primaria de los ganglios linfáticos retroperitoneales tiene escasos efectos secundarios a largo plazo aunque la incidencia de complicaciones mayores es mayor en la cirugía post quimioterapia que en la disección primaria de los linfáticos retroperitoneales, pocas de dichas complicaciones (lesión uretral, infarto renal, etc.) producen secuelas a largo plazo. (319, 320)

Sin duda la complicación más temida de cirugía es la pérdida de la eyaculación anterógrada, la introducción de técnicas quirúrgicas con preservación de nervios en manos experimentadas, ha logrado tasas de conservación de la eyaculación en casi 100% de los pacientes sometidos a disección primaria y en hasta 80% de los pacientes operados luego de una QT primaria, por lo tanto la toxicidad a largo plazo de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales se ha reducido muy eficazmente en los últimos años con la introducción de las técnicas de preservación de nervios. (320)

EFFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO DE LA QT DEL CÁNCER TESTICULAR

Nefrotoxicidad:

El deterioro de la función renal observado tras la administración de QT basada en cisplatino que persiste más allá de 12 meses es en general irreversible, sin embargo estos cambios son subclínicos ya que los pacientes no muestran signos de insuficiencia renal declarada.

Además la función se estabiliza y no sigue deteriorándose una vez finalizado el tratamiento. Por el momento se desconoce si estos cambios darán lugar a enfermedades clínicamente aparentes después de seguimientos más prolongados;

Cardiotoxicidad:

Aquí podemos observar el fenómeno de Raynaud, la enfermedad oclusiva vascular y alteraciones en los niveles séricos de colesterol.

El fenómeno de Raynaud se observa en un 25 a 50% de los pacientes y puede aparecer tras la administración de bleomicina sola o con vinblastina, la adición de cisplatino aumenta aún más la aparición de este efecto secundario, este fenómeno cede en la evolución en la mitad de los pacientes. (321)

Se desconoce su mecanismo exacto aunque podría relacionarse con la hiper magnesemia que se produce en los pacientes sometidos a QT. Se han descrito también episodios vasculares oclusivos con la administración de bleomicina y/o vinblastina, la frecuencia relativamente escasa de estos fenómenos isquémicos unida a otros factores de riesgo vascular en los pacientes (entre otros tabaquismo), hace difícil establecer una relación causa-efecto definitiva (322);

Neurotoxicidad:

La lesión crónica de los nervios periféricos observada tras la administración de cisplatino o vinblastina, podría ser más frecuente de lo que los síntomas indican ya que en el 50 a 75% de los pacientes se detectan alteraciones en la velocidad de conducción tras el tratamiento.

En general se produce una neuropatía sensitiva que no limita la actividad de la persona. (321,

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

322) Es raro que se produzca una pérdida importante de la audición aunque a menudo los pacientes describen dificultades para oír en ambientes con ruidos de fondo. Casi 2/3 de los pacientes asintomáticos suelen presentar signos audiográficos de pérdida de audición tras la administración de cisplatino (321);

Toxicidad Pulmonar:

La bleomicina puede causar lesiones pulmonares y esta complicación es proporcional a la dosis, 1-2% de todos los pacientes que reciben este fármaco presentan un pulmón de bleomicina mortal, en tanto que otro 2-3% sufre una fibrosis pulmonar no letal.

Los factores de riesgo de la toxicidad pulmonar provocada por la bleomicina son la radiación torácica previa y la exposición anterior a la bleomicina en los 6 meses previos al tratamiento. (323) Síntomas pulmonares aparecen en no menos del 20 % de los tratados con quimioterapia.

La reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y una disminución de la capacidad vital forzada, pueden preceder al desarrollo de una lesión pulmonar grave provocada por bleomicina. (323)

Histológicamente estas lesiones se caracterizan por fibrosis pulmonar intersticial difusa. (324)

EFFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO DE LA RADIOTERAPIA DEL CÁNCER TESTICULAR

Gastrointestinales:

0 a 10% de los pacientes tratados con radioterapia describirán efectos gastrointestinales, la complicación a largo plazo más frecuente es la enfermedad ulcerosa que afecta entre el 2 y 8% de los pacientes. (325)

Se describen casos aislados de enteropatía por gluten, hepatitis post radiación, síndrome de colon irritable, fibrosis mesentérica y hemorragia rectal intermitente (326)

Toxicidad cardiaca y pulmonar:

Estos efectos secundarios se describen en los primeros trabajos publicados, cuando la irradiación incluía el mediastino, en las series actuales dado que no se irradia de manera sistemática el mediastino, estos efectos secundarios son excepcionales. (327, 328)

Segundos tumores de células germinales:

Los varones con cáncer testicular presentan un riesgo mayor de un segundo tumor testicular (contralateral).

El riesgo acumulado de desarrollo de este tipo de tumor alcanza alrededor de 4% tras 15 años de seguimiento, lo que corresponde a un aumento de casi 40 veces el riesgo relativo en comparación con la población general.

Parecería que este riesgo es mayor en los pacientes en que el primer tumor se diagnosticó antes de que cumpliera los 30 años. (325, 329)

Los datos relacionados con el efecto protector de la quimioterapia sobre el desarrollo de un segundo tumor testicular son contradictorios.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Por lo tanto debe admitirse que todos los varones con cáncer testicular, independiente del tratamiento que hayan recibido, corren un riesgo pequeño pero real de presentar un tumor germinal contralateral. (329, 330)

Segundos tumores no germinales:

Los tipos de neoplastias para los que existe un incremento del riesgo en los pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia son leucemias, linfomas, sarcomas, melanomas, tumores uroteliales. (331, 332)

Los pacientes que sobreviven al cáncer testicular tienen un 30% más de tumores que los esperados para la población general y la probabilidad de un segundo tumor es similar para los tumores seminomatosos o no seminomatosos.

Fossa y cols. Encontraron un aumento del riesgo de segundos tumores malignos en los pacientes tratados con radioterapia en campos extendidos en comparación con los tratados solo con irradiación infradiafragmática. También parece que este riesgo es más alto en los pacientes tratados con radioterapia más QT que en los que solo reciben radioterapia. (332)

Contrariamente a lo que ocurre con la radioterapia, no parece que la quimioterapia aislada produzca un aumento significativo de segundos tumores no germinales, sin embargo algunos estudios sugieren que puede haber un incremento del riesgo relativo del padecer tumores reñitourinarios y melanoma que oscila entre 1.3 y 2. (333)

Además, los protocolos que incluyen etopósido parecen inducir un riesgo pequeño, pero aumentado, de desarrollar leucemias secundarias en estos pacientes. (334)

FERTILIDAD EN LOS PACIENTES TRATADOS POR CÁNCER TESTICULAR

Se calcula que el 40-60% de los pacientes con cáncer testicular son subfértiles al momento del diagnóstico. En muchos, los parámetros seminales mejoran tras la orquiectomía, de forma que el 75% de los pacientes es potencialmente fértil tras la extirpación del testículo tumoral. (335, 336)

Foster y cols. encontraron que el 76% de los pacientes que intentaron tener hijos tras la linfadenectomía retroperitoneal con conservación de nervios, lo consiguieron. Las explicaciones posibles de la mejoría de los parámetros seminales son: el cese de producción hormonal por el tumor (beta hCG o estrógenos), la menor producción de anticuerpos antiespermatozoides y el alivio de las tensiones psicológicas. (335)

La relación entre infertilidad y cáncer testicular es evidentemente en el estudio de Hendry y cols. en el que se examinó a la calidad del semen de 34 varones, previamente fértiles, en el momento del diagnóstico del cáncer testicular. Las concentraciones de espermatozoides fueron inferiores a 20 millones/ml en el 68% de estos varones, mientras que el 26% fueron azoospermicos. (337) Para explicar este hecho se citan

a) Efectos de la enfermedad sistémica: incluyen alteraciones del índice metabólico, pérdida de peso y fiebre persistente,

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

b) Alteraciones endócrinas: elevación de los estrógenos séricos, aumento de la veta hCG, disminución de la FSH y aumento de la alfa feto proteína,

c) Defectos testiculares intrínsecos: elevación de los niveles de LH y presencia de Cis,

d) Defectos de la inmunidad: la ruptura de la integridad de la barrera hematotesticular conduce a menudo a una autoinmunidad frente a los espermatozoides ya que estos, normalmente separados del sistema inmunitarios del huésped, quedan expuestos a las células inmune-competentes reactivas. (338)

En consecuencia los espermatozoides mueren o se hacen portadores de anticuerpos anti-espermatozoides y en cualquiera de estas situaciones es evidente el efecto deletéreo que ello tiene sobre la fertilidad y

e) Efectos psicológicos del cáncer: un 20-30% de los pacientes comunican pérdidas de la actividad sexual, 20-50% sufren algún grado de disfunción eréctil y 20-40% manifiestan disminución de la intensidad del orgasmo. (339)

Los protocolos de vigilancia son los que ofrecen a los varones con cáncer testicular las mejores oportunidades para preservar la fertilidad, en un estudio comparativo de pacientes tratados de distintas formas, lograron gestación el 15% de los tratados con quimioterapia, el 31% de los que recibieron radioterapia y el 67% de los que mantuvieron bajo vigilancia. (339)

Por lo tanto es de esperar que la calidad del semen de los varones en protocolos de vigilancia mejores con el tiempo.

Linfadenectomía y Fertilidad:

En los pacientes tratados mediante linfadenectomía retroperitoneal las complicaciones vinculadas con la fertilidad son la eyaculación retrograda y la aneyaculación ambas son consecuencias de la lesión de las fibras simpáticas post ganglionares procedentes de la región dorso-lumbar. Como ya hemos visto estas complicaciones se reducen francamente con las técnicas de preservación de nervios, Foster y cols. encuentran que el 75% de las parejas que quisieron una gestación, lo lograron luego de la cirugía retroperitoneal, siendo esta cifra levemente inferior a la lograda por parejas antes de la cirugía(90%). (340)

Radioterapia y Fertilidad:

Los varones tratados con radioterapia muestran efectos que oscilan desde la depresión temporal del recuento de espermatozoides hasta la azoospermia permanente. La infertilidad permanente es rara en este grupo de pacientes ya que la concentración de espermatozoides en semen y de FSH en suero alcanza valores casi normales en los 3 años siguientes a la radioterapia. (341, 342)

En un estudio sobre 51 pacientes tratados con radioterapia adyuvante, con o sin QT, Hansen y cols. encontraron que el 53% de los pacientes eran subfértiles antes de comenzar la radioterapia y tras ella 83% eran azoospermicos y 95% tenían recuento espermatozocítico inferior a 1mill/ml. (337)

La recuperación se produjo tras intervalos de hasta 6 años a partir del tratamiento y dependió de varios factores, entre los que se encontraban la dosis de radiación administrada al testículo, si se hizo o no una QT adyuvante, el recuento previo de espermatozoides y la edad del paciente (mayor o menor de 25 años).

Este y otros autores concluyen que los cambios en la función gonadal se asocian a la cantidad de radiación recibida por la gónada contralateral al tumor y recomiendan el uso de protección gonadal

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

durante el tratamiento radiante. Otro dato que apoya estos hallazgos es el hecho que los pacientes en quienes solo se irradiaron los ganglios paraaórticos no se observaron estas alteraciones gonadales. (343)

En suma: la radioterapia adyuvante parece provocar una reducción temporal de la función gonadal que consiste en disminución de la espermatogénesis y ascenso de los niveles séricos de FSH y LH. En muchos casos la espermatogénesis se restablece a valores casi normales en los 3 años siguientes al tratamiento, aunque a veces tanto la espermatogénesis como la función de las células de Leydig sufren alteraciones permanentes. Parece que la recuperación de la espermatogénesis depende de la dosis recibida, el uso de protectores testiculares durante la radioterapia puede limitar la toxicidad del testículo restante.

Quimioterapia y Fertilidad:

Casi todos los pacientes permanecen azoospermicos durante la QT con cisplatino, vinblastina y bleomicina, no obstante muchos de estos pacientes (aprox 50%) recuperan la fertilidad en un plazo de 12 a 36 meses tras la finalización del tratamiento. (321, 322)

Sin embargo, incluso después de 2 a 5 años de seguimiento, muchos continúan con recuentos espermáticos inferiores a los normales y casi 25% se mantienen azoospermicos. La recuperación de la espermatogénesis puede estar relacionada con la edad (mayor o menor de 30 años), la ausencia de radioterapia previa, una duración del tratamiento inferior a 6 meses y la presencia de recuento espermático normal previo al tratamiento. (322, 344)

Habitualmente los niveles séricos de FSH y LH se elevan tras la QT mientras que los niveles de testosterona permanecen normales o bajos, esto indica que este tratamiento puede causar una disfunción subclínica de las células de Leydig similar a la observada tras la radiación. (321, 344)

Los efectos gonadotróficos son similares en todos los protocolos analizados, salvo en el tratamiento corto con dos ciclos de PEB, en este último caso, Cullen y cols. encontraron que no existían diferencias en los parámetros del semen previos y posteriores. (345)

Aunque los datos son limitados parece que la QT a altas dosis produce un efecto nocivo sobre la gónada mayor que la QT convencional, Pamieri y cols. analizaron la función testicular de los pacientes en quienes solo se hizo orquiectomía o que fueron tratados con radioterapia sola, QT a dosis convencionales (4 ciclos) o QT a altas dosis (6 ciclos).

A los 3 años de concluir el tratamiento no se hallaron diferencias significativas en los parámetros seminales de los pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante y los que recibieron QT a dosis convencionales, en contrapartida, los pacientes tratados con QT a altas dosis presentaron una franca disminución de la densidad de células espermáticas, alteración en la morfología y el movimiento de los espermatozoides y elevación de los niveles de gonadotrofinas en comparación con el grupo tratado con 4 ciclos. (346)

En suma, la QT es toxica para el testiculo remanente y el tratamiento produce una represión tanto en la espermatogénesis como en la función endocrina, esta toxicidad puede ser reversible en hasta un 50% de los pacientes pero hay un 25% que permanecen azoospermicos.

Estos efectos deletéreos sobre la gónada parecen similares en todos los protocolos utilizados a excepción del tratamiento con 2 ciclos de PEB, en el que los efectos adversos parecen ser reversibles en casi todos los pacientes.

MÉTODOS PARA CONTRARRESTAR LA INFERTILIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTOS ADYUVANTES.

Protección gonadal: la radiación afecta a órganos distantes a los que se pretende tratar por pérdida a través de la protección del aparato, dispersión desde el colimador o dispersión desde el interior del paciente. La protección ideal sería la que permitiese que la cantidad de cGy que penetrase el testículo fuera inferior a 50 cGy, la protección bloquea el 99% de la dosis por lo que en la radiación pélvica con dosis habituales de 2500 a 3000 cGy, las protecciones solo permiten una penetración de entre 25 y 35 cGy. (347)

Criopreservación del semen:

Para la Criopreservación la muestra se coloca en "pajitas" diluidos 1: con crioconservantes, habitualmente glicerina y yema de huevo-tampón con citrato, y se congelan en nitrógeno líquido (menos -196°C). Para descongelar la muestra se retira del nitrógeno líquido y se deja a temperatura ambiente 30 minutos, para después calentarla en una incubadora durante 10 minutos.

La muestra descongelada se lava para eliminar los crioconservantes y se utiliza para técnicas de reproducción asistida. (348)

Son varios los factores que influyen en la capacidad de los espermatozoides para sobrevivir al proceso de congelado-descongelado, entre ellos la velocidad de enfriamiento y del calentamiento y la naturaleza del medio de suspensión.

En los varones en los que la calidad del semen antes de la criopreservación es normal, puede recuperarse entre 40 al 60% de la fracción de espermatozoides móviles. La recuperación de los espermatozoides suele ser independientes de la duración de la crioconservación.

En la actualidad incluso con una muestra de semen de mala calidad (1 a 50 espermatozoides) se puede lograr una gestación, gracias al uso de técnicas de alta complejidad como es la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. (349)

Electro eyaculación con sonda rectal:

La pérdida de la inervación simpática del cuello vesical puede generar eyaculación retrograda, el cuadro se diagnostica mediante el hallazgo de espermatozoides en la orina. La medicación simpática mimética logra un 30% de éxitos en la obtención de una eyaculación anterógrada en estos pacientes, cuando este tratamiento fracasa se recurren a técnicas de recolección de espermatozoides en orina para usarlos luego en técnicas de reproducción asistida.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En los casos en que no se observan espermatozoides en orina, hablamos de aneyaculación verdadera y es en estos pacientes donde la electro eyaculación por sonda rectal pueden inducir una eyaculación gracias al estímulo eléctrico de los conductos deferentes, vesículas seminales y próstata (349),

Aspiración de espermatozoides y biopsia testicular terapéutica: es posible aspirar espermatozoides del conducto deferente y del epidídimo en aquellos pacientes en los que no se puede lograr una eyaculación por ninguno de los métodos antes mencionados, estos espermatozoides así obtenidos se utilizan para técnicas de fertilización asistida.

También los espermatozoides obtenidos de una biopsia testicular pueden utilizarse en las técnicas de reproducción asistida, es más, actualmente se han publicado gestaciones a partir de la obtención de espermátides en la biopsia testicular (350, 351, 352)

Actualmente se investiga la posibilidad de proteger el testículo remanente antes del tratamiento quimioterápico con ayudas de hormonas que inhiben el eje hipotálamo-hipofisario, con lo cual se podría enlentecer o detener los procesos de la espermatogénesis y así protegerlos de los efectos devastadores de la QT, en los pocos estudios realizados los resultados son desalentadores. (353, 354, 355)

Otra área de investigación es la posibilidad de trasplante de células germinales, estos estudios indican que es posible hacer una biopsia y congelar tejido testicular normal de los pacientes antes de iniciar el tratamiento adyuvante y, una vez curado el paciente hacer un trasplante autólogo con células germinales descongeladas para repoblar los túbulos seminíferos vacíos y reanudar la espermatogénesis. (356)

BIBLIOGRAFÍA

1. Singhera M, Huddart R, testicular cáncer: changing patterns of incidence in testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2013 Apr.23
2. Vasallo JA, De Stefani E, Barrios E y Ronco A: Neoplasma de testículo. En *Incidencia de Cáncer en el Uruguay - 1991*. Edit. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.
3. Hughes FA y Schenone H: Tumores de testículo. En *Urología Práctica*. Edit. Intermédica, pag. 950, 1971.
4. Collins DH and Pugh RB: The pathology of testicular tumors. *Br.J.Urol.* 36: 1, 1964.
5. Monfardini S, Vaccher E, Pizzocaro G, et al: Unusual malignant tumors in 49 patients with HIV infection. *AIDS* 3:449 - 452, 1989.
6. Wilkinson M, Carroll PR: Testicular carcinoma in patients positive and at risk for human immunodeficiency virus. *J Urol* 144:1157-1159, 1990.
7. Leibovitch I, Baniel J, Rowland RG, et al: Malignant testicular neoplasms in immunosuppressed patients. *J Urol* 155:193-194, 1996.
8. Eble JN: Spermatocytic seminoma. *Hum. Pathol.* 25: 1035, 1994.
9. Pierce GB, Bullock WK and Huntington RW: Yolk sac tumor of the testis. *Cáncer* 25: 644, 1970.
10. Cepellini R, Pereira J, Sbarbaro O, Chizzola M, Viola J: Tumores de testículo en el niño. *Soc. Uruguaya de Urología*, 1996.
11. *Eau guidelines on testicular cáncer: 2011, update Albers, P, et al, accepted 13 May 2011, published online 24 May, 2011, pages 304-19*
12. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, Lee P, Reuter V, Ye H Molecular genetics of testicular germ cell tumors *Am J Cáncer Res* 2012;2(2):153-167
13. Honecker F, Stoop H, de Krijger R Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol* 2004; 203:849-857.
14. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H, et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 2007 Aug;30(4):304-14;discussion 314-15.
15. Crockford GP, Linger R, Hockley S, Dudakia D, Johnson L, Huddart R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MA, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Chompret A, Bonaiti-Pellie C, Heidenreich A, Albers P, Olah E, Geczi L, Bodrogi I, Ormiston WJ, Daly PA, Guilford P, Fossa SD, Heimdal K, Tjulandin SA, Liubchenko L, Stoll H, Weber W, Forman D, Oliver T, Einhorn L, McMaster M, Kramer J, Greene MH, Weber BL, Nathanson KL, Cortessis V, Easton DF, Bishop DT, Stratton MR and Rapley EA. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2006; 15:443-451. germinales. P. Albers (chair), W. Albrecht, F. Algaba Guidelines on Testicular Cáncer © European Association of Urology 2013 http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Testicular_Cáncer.pdf
16. Batata MA and Whitmore WF: Testicular Cáncer in cryptorchids. *Cáncer* 49: 1023, 1982.
17. Testicular Cáncer: changing patterns of incidence in testicular germ cells tumors Singhera M, Huddart R. *Nat Rev Urol*, 2013, Apr, 23. *Cáncer* 2013 Apr.30
18. Morrison AS: Cryptorchidism, hernia and Cáncer of the testis. *J.Nat.Cáncer.Inst.* 56: 731, 1976.
19. Pottern LM, Brown LM and Hoover RN: Testicular cancer risk among young men:role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J.Nat.Cáncer.Inst.* 74: 377, 1985.
20. Kennedy BJ, Schmidt JD, Winchester DP, Peace BL, Natarajan N and Mettlin C:National survey of patterns of care for testis Cáncer. *Cáncer* 60: 1921, 1987.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

21. Henderson BE, Benton B and Jing J: Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int.J.Cáncer*. 23: 598, 1979.
22. Skakkebaek N: Possible carcinoma in situ of the testis. *Lancet* 1: 516, 1972.
23. Rosai J: Intratubular germ cell neoplasia. En *Ackermans Surgical Pathology*. Edit. C.VMosby Co.St.Louis, pg 968, 1989.
24. Gondos B: Intratubular germ cell neoplasia: ultrastructural and pathogenesis. In *Pathology of the Testis and its Adnexa* Talerman A and Roth LM. Edit. Churchill Livingstone N.Y, pg 11, 1986.
25. Pryor JP, Cameron KM, Chilton CP, Ford TF and Parkinson MC: Carcinoma in situ in testicular biopsies for men presenting with infertility. *Br.J.Urol*. 55: 780, 1983.
26. Skakkebaek N, Berthelsen J G and Muller J: Carcinoma in situ in the undescended testis. *Urol.Clin.North.Am*. 9: 377, 1982.
27. Lay V and Dieckman KP: Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (carcinoma in situ) in patients with testicular germ cell tumor. Results of the German multicentre study. *Eur. Urol*. 23: 120, 1993.
28. Giwercman A, Van der Maase H and Skakkebaek N: Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. *Eur.Urol*. 23: 104, 1993.
29. Algaba F, Moreno A y Trias Y: Tumores de testículo y sus anejos. En *Uropatología Tumoral: correlación morfológica, molecular y clínica*. Pulso Ediciones Barcelona, pag. 291, 1995.
30. Gondos B and Migliozi J: Intratubular germ cell neoplasia. *Semin. Diagn. Pathol*. 4: 292, 1987.
31. Koide O, Iwai S, Baba K and Iri H: Identification of testicular atypical germ cell by a immunohistochemical technique for placental alkaline phosphatase. *Cáncer* 60: 1325, 1987.
32. Perry A, Wiley EL and Albores-Saavedra J: Pagetoid spread of intratubular germ cell neoplasia in to rete testis. A morphologic and histochemical study of 100 orchiectomy specimen with invasive germ cell tumors. *Hum. Pathol*. 25: 235, 1994.
33. Rey GJ: Carcinoma in situ del testículo. *Puesta al día de la SAU*. 38: 1, 1993.
34. Cookson MS and Sarosdy M: Treatment of intratubular germ cell neoplasia and low stage Cáncer. *Curr.Opin.Urol*. 5: 255, 1995.
35. Giwercman A, Von der Maase H, Berthelsen JG, Rorth M and Skakkebaek N: Localized irradiation of testis with carcinoma in situ. Effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cell. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 73: 596, 1991.
36. Petroff N y Donatto A: Marcadores oncológicos en cáncer de testículo. *Boletín Informativo de la SAU*. 4(1): 11, 1995.
37. Tessler AN and Catanese A: Aids and germ cell tumors of the testis. *Urology* 30: 203, 1987.
38. Richie JP: Neoplasias testiculares. En *Campbell Urología*, sexta edición. Edit. Med. Panamericana, pag. 1220, 1994.
39. Aristizabal S, Davis JR, Miller RC, Moore MJ and Boone M: Bilateral primary germ cell tumor. Report of four cases and a review of the literature. *Cáncer* 42: 591, 1978.
40. Donohue JP, Roth LM, Zachary JM and Rowland RG: Cytoreductive surgery for metastatic testis Cáncer: tissue analysis of retroperitoneal tumor masses after chemotherapy. *J.Urol*. 127: 1111, 1982.
41. Hricak H, Hamm B, Kim B: *Imaging of the Scrotum: Textbook and Atlas*. New York, Raven Press, 1995, pp 49-93.
42. Grignon Dj, Shurn DT, Hayman WP: Metastatic tumours of the testes. *Can J Surg* 29: 359-361, 1986
43. Mostofi FK: Testicular tumors: epidemiologic, etiologic and pathologic features. *Cáncer* 32:

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

1186, 1973.

44. Dixon FJ and Moore RA: Tumors of the male sex organs. In Atlas of tumor pathology, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, pg 48, 1952.

45. Breadel JJ, Vugrin D and Whitmore JF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cáncer* 50: 548, 1982.

46. Nistal M y Paniagua R: Tumores germinales testiculares. En *Patología del Cáncer Urogenital* Algaba E Pulso Ediciones Barcelona, pag. 120, 1990.

47. Akaza H, Kobayashi K, Umeda T and Nijima T: Surface markers of lymphocytes infiltrating seminoma tissue. *J.Urol.* 124: 827, 1980.

48. Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldmanta T and Javadapour N: Cellular localization of alpha fetoprotein and human chorionic gonadotrophin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. A new approach to classification utilizing tumor markers. *Cáncer* 40: 2136, 1977.

49. Ruther V, Rothe B, Grunert K, Bades H, Sessler R, Nunnensick C, Rassweiler J, Luthgens H, Eisengerger F and Jipp P: Role of human chorionic gonadotrophin in patients with pure seminoma. *Eur.Urol.* 26: 129, 1994

50. Mostofi FK and Price EB: Tumors of the male genital system. In Atlas of Tumor Pathology, second series. Washington DC Armed Forces Institute of Pathology. fasc.8, 1973.

51. Shulman Y, Ware S, Al-Askari S and Morales P Anaplastic seminoma. *Urology* 21: 379, 1983.

52. Burke AP and Mostofi FK: Spermatocytic seminoma A clinico pathology study of 79 cases. *J.Urol.Pathol.* 1: 11 1993.

53. Talerman A: Spermatocytic seminoma: clinico pathologic study of 22 cases. *Cáncer* 45: 2169, 1980.

54. Mostofi FK, Davis CJ and Sesterhenn IA: The pathologic view of testicular germ cell tumor management. AUA Update series. 7: 138, 1988.

55. Manivel JC, Niehans G, Wick MR and Dehner LP Intermediate trophoblast in germ cell neoplasms *Am.J.Surg.Pathol.* 11: 693, 1987.

56. Gonzalez-Crussi F: Extragonadal teratomas. In Atlas of tumor pathology, second series. Washington DC Armed Forces Institute of Pathology, pg 18, 1982.

57. Dunphy CH, Ayala A. and Swanson DA: Clinical stage 1 nonseminomatous and mixed germ cell tumor of the testis. A clinico pathology study of 93 patients on a surveillance protocol after orchiectomy alone. *Cáncer* 62 1202, 1988.

58. Doombos JF, Hussey DH and Johnson DE: Radiotherapy for pure seminoma of the testis. *Radiology* 116: 401 1975.

59. Cardozo de Almeida P and Scully RE: Diffuse embryonic form of the testis. A distinctive form of mixed germ tumor. *Am.J.Surg.Pathol.* 7: 633, 1983.

60. Ulbright TM, Roth LM and Brodhecker CA: Yolk sac differentiation in germ tumors: a morphologic study of 50 cases with emphasis on hepatic, enteric and parietal yolk sac features. *Am.J.Surg.Pathol.* 10: 151, 1986.

61. Damjanov Y, Amenta PS and Zarghami F Transformation of an AFP positive yolk sac carcinoma into AFP negative neoplasm. Evidence for in vivo cloning of the human parietal yolk sac carcinoma. *Cáncer* 53: 1902, 1984.

62. Prat J, Bhan AK and Dickerson S: Hepatoid yolk sac tumor of the ovary (endodermal sinus tumor with hepatoid differentiation). A light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical study of seven cases. *Cáncer* 50: 2355, 1982.

63. Boden D and Gibb R: Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet* 2: 1951.

64. Khoury S and Chaterlain C: Testis tumor. In *Classification of Urological Tumors*. Edit. S.C.I.,

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

paj. 47, 1990.

65. Pont J, Hold W and Kosak D: Risk adapted treatment choice in stage 1 nonseminomatous testicular germ cell Cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. *J.Clin.Oncol.* 8: 16, 1990.

66. AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

67. Schulkin C, Campó H y Cepellini R: Quistes epididimales del testículo. *Jornadas Rioplatenses de Urología.* Montevideo, 1983.

68. Thompson JM, Wear J, Almond C, Schewe EJ and Sala J: An analytical survey of one hundred and seventy-eight testicular tumors. *J.Urol.* 85: 173, 1961.

69. Lockhart J: Tumores de testículo. En *Manual de Urología.* Edit. Oficina del Libro, pag. 255, 1972.

70. Prout GR and Griffin PP: Testicular tumors: delay in diagnosis and influence on survival. *Am.Fam.Physician.* 29: 205, 1984.

71. Srougi M y De Simon S: Tumores germinativos del testículo. En *Cáncer Urológico.* Edit. Platina Sao Paulo, pag. 369, 1990

72. Cepellini R y Herrero R: Patología de las bolsas. En *Cuadernos de Patología Urológica.* Librería Médica Editorial, pag. 103, 1986.

73. Grant JB, Poumaras C, Walsh A, Wooley P and Euinton S: Do ultrasound and testicular tumor markers have a role in the management of epididymitis and other scrotal emergencies?. *Eur. Urol.* 18: 19, 1990.

74. Fauer RB, Goldstein AM and Green JC: Clinical aspects of granulomatous orchitis. *Urology* 12: 416, 1978.

75. Javadpour N: The role of biological tumor markers in testicular Cancer. *Cáncer* 45: 1755, 1980.

76. Barzel WE and Whitmore WF Jr: Clinical significance of biological markers. Memorial Hospital experience. *Semin.Oncol.* 6: 48, 1979.

77. Javadpour N: Management of seminoma based on tumor markers. *Urol.Clin.North.Am.* 7: 773, 1980.

78. Bols GJ, Geller NL and Bajorin D: Identification and management of poor risk patients with germ cell tumors: the M.S.K.C.C. experience. *Semin.Oncol.* 15: 339, 1988.

79. DeGraaf TW, Dejong S, De Vries EGE, Mulder NH: Expression of proteins correlated with the unique cisplatin-sensitivity of testicular Cancer. *AntiCancer Res* 17:369, 1997.

80. Fossa SD, Klepp O, Paus E: Neuron-specific enolase. A serum tumor marker in seminoma? *Br J Cancer* 65:297, 1992.

81. Gross AJ, Dieckmann KP: Neuron-specific enolase: A serum tumor marker in malignant germ-cell tumors? *Eur Urol* 24:277, 1993.

82. Gregoire M, Schopperle WM, DeWolf WC: Distinct glycoforms of a tumor specific glycoprotein, gp 200, in human testis and testicular tumors. *J Urol* 154:275, 1995.

83. Srougi M y De Simon S: Tumores germinativos del testículo. En *Cáncer Urológico.* Edit. Platina Sao Paulo, pag. 369, 1990.

84. Lange PH and Raghavan D: Clinical application of tumor markers in testicular Cancer. In *Testis Cancer* Donohue JP. Edit. Williams y Wilkins Baltimore, pg 111, 1983.

85. Skinner DG and Scardino PT: Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenectomy in management of nonseminomatous testis tumor. Current perspective. *J.Urol.* 123: 378, 1980.

86. Droz JP, Kramar A, Ghosn M, Piot G, Theodore C, Wibault P, Court B, Perrin JL, Travagli J, Bellet D, Caillaud JM, Pico JL and Hayat M: Prognostic factors in advanced nonseminomatous

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

testicular Cáncer. *Cáncer* 62: 564, 1988.

87. Moul JF, Foley JP, Hitchcock CL: Flow cytometric and qualitative histological parameters to predict occult disease in clinical stage 1 non seminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol* 150:879,1993.

88. Fernandez EB, Sesterhenn I, McCarthy WF, et al:Proliferating cell nuclear antigen expression to predict occult disease in clinical stage 1 nonseminoma-tous germ cell tumors. *J Urol* 152:1133, 1994.

89. Albers P, Bierhoff E, Neu D, et al: MIB-1 Immunohistochemistry in clinical stage 1 nonseminomatous testicular germ cell tumors predicts patients at low risk for metastasis. *Cáncer* 79:1710, 1997.

90. Bos JL: ras oncogenes in human Cáncer: A review. *Cáncer Res* 49:4682, 1989.

91. Ilson D, Bosl G and Motzer J: Genetic analysis of germ cell tumors: current progress and future prospects. *Hematol.Oncol.Clin.North.Am.* 5: 1271, 1991.

92. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Dunn T, et al: Expression of stem-cell factor and its receptor c-kit protein in normal testicular tissue and malignant germ-cell tumors. *J Cáncer Res Clin Oncol* 122:301, 1996.

93. Einhorn LH: Treatment of testicular Cáncer: A new and improved model. *J Clin Oncol* 8(11):1777-1781, 1990.

94. Strohmeyer T, Kione A, Wagner G, et al: Glutathione S-transferase in human testicular germ cell tumors: Changes of expression and activity. *J Urol* 147:1424, 1992

95. Vistisen K, Prieme H, Okkels H, et al: Genotype and phenotype of glutathione S-transferase mu in testicular Cáncer. *Pharmacogenetics*, 7:21-25, 1997.

96. Chaganti R, Rodriguez E and Bosl G: Cytogenesis of male germ cell tumors. *Urol.Clin.North.Am.* 20: 55, 1993.

97. Strohmeyer T, Fleischhacker M, Imal Y, et al: Status of the p53 tumor suppressor gene and the mdm-2 gene in human testicular tumors. *J Urol* 149:311A, 1993.

98. Ulbright T, Orazi A, DeRiese W, et al: The relationship of p53, PCNA, and S-phase in non-seminomatous germ cell tumors of the testis abstracta *Lab Invest* 68:A71,1993.

99. Lewis Dj, Sesterhenn IA, McCarthy WF, Moul JW: Immunohistochemical expression of p53 tumor suppressor gene protein in adult germ cell testis tumors: Clinical correlation in stage 1 disease. *J Urol* 152:418,1994.

100. DeRiese WT, Orazi A, Foster RS, et al: The clinical relevance of p53 expression in early stage nonseminomatous germ cell tumor. *J Urol* 149:311 A, 1993

101. Pectasides D, Nikolaou M, Pectasides E, Complete response after imatinib mesylate administration in a patient with chemoresistant stage IV seminoma. *AntiCáncer Res* 2008;28:2317-2320.

102. Oldenburg J, Martín JM and Fossa SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5503-5511.

103. Emerson RE and Ulbright TM. Intratubular germ cell neoplasia of the testis and its associated Cancers: the use of novel biomarkers. *Pathology* 2010; 42:344-355.

104. Noel EE, Yeste-Velasco M, Mao X, The association of CCND1 overexpression and cisplatin resistance in testicular germ cell tumors and other Cancers. *Am J Pathol* 2010;176:2607-2615.

105. Sheikine Y, Genega E, Melamed J, Lee P, Reuter V, Ye H Molecular genetics of testicular germ cell tumors *Am J Cáncer Res* 2012;2(2):153-167

106. Benson CB: The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular Cáncer. *Semin.Urol.* 6: 189, 1988.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

107. 96. Horstman WG, Haluszka MM, Burkhard TK: Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound. *J Urol* 151:1263-1265, 1994.
108. Comiter CV, Benson CJ, Capelouto C, Kantoff P, Shulman L, Richie JP and Loughlin K: Non palpable intratesticular masses detected sonographically. *J.Urol.* 154: 1367, 1995.
109. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors, La.Mont J, Barlow, Gina M, Badalato & James M, McKiernan *Nature Reviews Urology* 7,610-617(Novemeber 2010)
110. Comiter CV, Benson Cj, Capelouto CC, et al: Nonpalpable testicular masses detected sonographically. *J.Urol* 154:1367-1369, 1995
111. Ehrlichman RJ, Kaufman SL, Siegelman SS, Trump D and Walsh PC: Computerized tomography and lymphangiography in staging testis tumors. *J.Urol.* 126: 179, 1981.
112. Richie JP: Staging evaluation for patients with testis cancer. Post graduate course testis Cáncer. 89 th. AUA Annual Meeting, 1994.
113. Richie JP, Gamick MB and Finbreg H: Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors?. *J.Urol.* 127: 715, 1982.
114. Williams RD, Feinberg SB, Knight LC and Fraley EE: Abdominal staging of testicular tumor using ultrasonography and computed tomography. *J.Urol.* 123: 872,1980.
115. Jochelson DE, Garnick MB, Balikian J and Richie JP: The efficacy of routine whole lang tomography in germ cell tumors. *Cáncer* 54: 1007, 1984.
116. Moul JW: Proper staging techniques in testicular Cáncer. *Techniques in Urology* 1:126-132, 1995.
117. The role of tumour marckers in diagnosis and management of testicular germs cells tumors. Krege S, Alberts P, Heidenreich A, *Urology A* 2011, Mar;50(3):313-21
118. Ellis JH, BiesJR, Kopecky KK, et al: Comparison of NMR and CT imagina in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 8:709-719, 1984
119. Testicular germ cells tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment, Christian Winter & Peter Alberts *Nature Review Endocrinology* 7,43-53(Jan.2011)
120. Schultz Lampel D, Bogaert G, Thuroff JW: MRI for evaluation of scrotal pathology. *Urol. Res.* 19;289,1991
121. De Wit M, Brenner W, Hartmann M et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1619-23
122. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22 – the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3090-5
123. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 396-402.
124. Sanchez D, Zudaire JJ, Fernandez JM et al. 18F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumours at relapse. *BJU Int.* 2002; 89: 912-6.
125. P. Albers (chair), W. Albrecht, F. Algaba *Guidelines on Testicular Cáncer* © European Association of Urology 2013 http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Testicular_Cáncer.pdf
126. Avril N, Dambha F, Murray I The clinical advances of fluorine-2-D-deoxyglucose – positron emission tomography/computed tomography in urological Cáncers *International Journal of Urology* (2010) 17, 501-511
127. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al: Management of residual mass in advanced

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454-460

128. Rehák Z, Szturz P, Krejčí E, Kocáková. FDG-PET-positive foreign-body granuloma mimicking residual germinal tumor infiltration. *Clin Nucl Med*. 2012 Aug;37(8):790-2. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182485291.

129. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008 Dec 20;26(36):5930-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018083>

130. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008 Mar;179(3):936-40; discussion 940 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207171>

131. Buchler T, Dusek P, Brisuda A. Positron emission tomography and clinical predictors of survival in primary extragonadal germ cell tumors. *Klin Onkol*. 2012;25(3):178-83

132. See WA, Hoxie L: Chest staging in testis Cancer patients: Imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal CT scan results. *J Urol* 150:874-878, 1993.

133. Richie JP: Management of patients with clinical stage 1 or 2 nonseminomatous germ cell tumor of the testis. Post graduate course tumor testis. 89 th. AUA Annual Meeting, 1994

134. X

135. X

136. Bowe BA: Surveillance versus nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy in stage 1 nonseminomatous germ cell tumors. *Urol.Clin.North.Am*. 20: 75, 1993.

137. Jewett M: Surveillance after orchiectomy for patients with clinical stage 1 nonseminomatous testis tumor. Post graduate course testicular tumor. 89 th. AUA Annual Meeting, 1994.

138. Lange PH: Surgery after chemotherapy. Post graduate course testicular tumors. 89 th. AUA Annual Meeting, 1994.

139. Klein FA, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Batata M, Fischer H and Herr HW: Inguinal lymph node metastases from germ cell testicular tumors. *J.Urol*. 131: 497, 1984.

140. Capelouto C, Clark PE, Ransil BJ and Loughlin KR: A re-view of scrotal violation in testicular Cancer: is adjuvant local therapy necessary?. *J.Urol*. 153: 981, 1995.

141. Markland C: Special problems in managing patients with testicular Cancer. *Urol.Clin.North.Am*. 4: 427, 1977.

142. Van der Schyff S, Heidenreich A, Weibach L, Hohlt W: Organ preserving surgery in testicular Cancer- long term results. *J. Urol* 163: 4 (abstract 645), 2000.

143. Williams SD, Bihrlé R, Einhorn LH, Irwin L, Grecco FA and Loehrer PJ: Treatment of disseminated germ cell tumor with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *New.Engl.J.Med*. 316: 1435, 1987.

144. Fung CY, Richie JP and Garnick MB: Stage 1 nonseminomatous germ cell testicular tumor. Prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J.Clin.Oncol*. 6: 1467, 1988.

145. Lauer RL, Roth B and Loehrer PJ: Cisplatin plus ifosfamide either vpl6 or vinblastine as third line therapy for metastatic testicular Cancer. *Clin.Oncol*. 6: 99, 1987.

146. Loehrer PJ, Lauer R, Williams SD and Einhorn LH: Salvage therapy in recurrent germ cell Cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann.Inter.Med*.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

109: 540, 1988.

147. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell Cancer: a report of the EGCCCG H.J Schmolli, et al. Correspondence to: EGCCCG. 2010.Vol:26Issue:1Pag.:97-7 BMJ. 2011 Apr.14;342:d2005

148. Baniel J, Foster RS, Rowald RG, Bihle R and Donohue JP: Complications of post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J.Urol. 153: 976, 1995.

149. Bloom DA, Ayers IW, McGuire EJ: The role of laparoscopy in management of nonpalpable testes. J Urol 94:465, 1988.

150. Cortes N, Ferrari P, Zambarda E, et al: Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy 8:33, 1976

151. EAU guidelines Testicular cancer: 2011, update Alberts, P et al, accepted 13 May,2011,published online 24May2011, pag.:304-19

152. Quality indicators for testicular Cancer a population-based study. Vlayen J, Vrijens S, et al, Eur J Cancer, 2012,May;48(8):1133-40

153. Janetschek G, Hobisch A, Hold L, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage 1 nonseminomatous testicular tumor: Laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve. J Urol 156:89, 1996

154. Tratamiento Cáncer de Testiculo-PDQ 2013-National Cancer Institute <http://www.Cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/testiculo/HealthProfessional/page5>

155. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003 Jun;14(6):867-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796024>

156. Tratamiento Cáncer de Testiculo-PDQ 2013-National Cancer Institute <http://www.Cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/testiculo/HealthProfessional/page5>

157. Chung P Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: A validation study. J Clin 2010;28:Abstract 4535

158. Zwalhen DR, et al: Effect of radiotherapy volume and dose on secondary Cancer risk in stage I testicular seminoma, Int J Rad. Oncol. Biol. Phys.2008,70(3):853-8

159. Jacobsen KD, et al, External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. Int J Rad.Oncol Biol Phys. 1997,38(1):95-102

160. Travis LB, Curtis RE, et al: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular Cancer. J Natl.Canc. Inst. 1997,89(19):1429-39

161. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al: Stage 1 testicular seminoma: Results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 13 .:2255-2262, 1995.

162. Hanks GE, Herring DF; Kramer S: Patterns of care outcome studies: Results of the national practice in seminoma of the testis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:1413-1417, 1981.

163. Johnson D, Gomez J, Ayala A: Anaplastic seminoma. J Urol 114:80-82, 1975.

164. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al: Surveillance following orchidectomy for stage 1 seminoma of the testis. Eur J Cancer 14:1931-1934, 1993.

165. Fossa SD, Abyholm T, Normann N, jetne V: Post-treatment fertility in patients with testicular Cancer. III. Influence of radiotherapy in seminoma patients. Br J Urol 58:315-319, 1986.

166. Travis L, Curtis R, Storm H, et al: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular Cancer. J Nat Cancer Inst, 1997.

167. Gelderman WA, Scharaffordt H, Sleijfer D, Oosterhuis JW, Marrink J, De Bruijn H and

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Oldhoff J: Orchiectomy alone in stage 1 nonseminomatous testis germ cell tumors. *Cáncer* 59: 578, 1987.

168. Oliver RT, Hope-Stone HF and BlandyJP: Justification of the use of surveillance in the management of stage 1 germ cell tumors of the testis. *Br.J.Urol.* 55: 760, 1983.

169. Hahn EW, Feingold S, Simpson L and Batata M: Recovery from aspermia induced by low dose irradiation in seminoma patients. *Cáncer* 50: 337, 1982.

170. Stephens RL and Williamson SK: Clinical stage 1 testicular Cáncer: orchiectomy with out node dissection. *Ann.Int.Med.* 109: 179, 1988.

171. Warde P, Gospodarowicz M, Banerjee D, et al: Prognostic factors for relapse in stage 1 testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 157:1705-1709, 1997

172. Warde PR, Chung P, et al Should surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? *J:Clin. Oncol.(Meeting abstract)2005,23:4520*

173. Kollmannsberger C, Tidelslade M, et al: Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann: Oncol.* 2011, 22(4):808-14

174. Powles T, Robinson T, et al: The long term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I on seminoma of the testis. *Ann Oncol.* 2008,19(3):443-7

175. Travis LV, Fossa SD, Second Cancers among 40576 testicular Cáncer patients: focus on long term survivors. *J. Natl. Canc. Inst.* 2005,97,(18):1354-65

176. Donohue JP: Selecting initial therapy.Seminoma and nonseminoma. *Cáncer* 60: 490, 1987.

177. Buchholz TA, Walden TL, Prestidge Br: Cost-effectiveness of post-treatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. *Canc.*1998,82(6):1126-33

178. Sharir S, Sturgeon J, Moore M, et al: Recurrence detection for stage 1 nonseminomatous testis Cáncer on surveillance: Implications for the follow-up protocol *J Urol*, in press.

179. 155. Ellis M and Sikora K: The current management of testicular Cáncer. *Br.J.Urol.* 59: 2, 1979.

180. National comprehensive Cáncer network, clinical practice guidelines in oncology testicular Cáncer V:1;2011

181. Oliver RT, Boublikova L, Ong J, et al.: Fifteen year follow up of the Anglian Germ Cell Cáncer Group adjuvant studies of carboplatin as an alternative to radiation or surveillance for stage I seminoma. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 20: A-780, 196a, 2001.

182. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ Randomized Trial Carboplatin versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature results on relapse and contralateral Testis Cáncer rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011.

183. Oliver RT, Masson MD, et al, MRC TE 19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators: radiotherapy vs single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005,366(9482):293-300

184. Oliver RT, Mead GM, et al, MRC TE 19 and EORTC 30982 trial collaborators: radiotherapy vs carboplatin for stage I on seminoma: update analysis of the MRC-EORTC randomized trial (abstract). *Proc. An Soc. Clin Oncol.* 2008, 26,1(part II 1006)

185. Tratamiento Cáncer de Testiculo-PDQ 2013-National Cáncer Institute <http://www.Cáncer.gov/espanol/pdq/tratamiento/testiculo/HealthProfessional/page5>

186. Krejze S, Beyer J, et al, European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cáncer: a report of the second meeting of the EGCCCG: part II. *EUR. Urol.* 2008, Mar;53,(3):497-513.doi:10.1016/j.eururo.2007.12.025.Epub 2007 Dec 26

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

187. Bokemeyer C and Sshmoll HJ: Treatment of testicular Cáncer and the development of secundarie malignacies (review). *J.Clin.Oncol.* 13(1): 283, 1995.
188. Daniels JR: Chemoterapy in seminoma: when is it apro- piate initial terapy?. *J.Clin. Oncol.* 3: 1294, 1985.
189. Thomaz GM, Rider W and Dembrö AJ: Seminoma of the testis: results of treatment and patterns of failure after ra-diation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 8: 165, 1982.
190. Hanks GE, Herring DF and Kramer S: Patterns of care autocomo studies results of the national practice in se-minoma of the testis. *Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys.* 7: 1413, 1981
191. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al.: Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 45 (6): 754-59; discussion 759-60, 2004
192. Gilbert DC, Vanas NJ, Beesley S, Bloomfield D, Money-Kyrle J, Norman A, et al. Treating IIA/B seminoma with combination carboplatin and radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:2101-2102.
193. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. NonCáncer causes of death in survivors of testicular Cáncer. *J Natl Cáncer Inst.* 2007;99:533-544
194. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, et al.: Advanced seminoma--treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cáncer* 98 (4):
195. Gillian MT: Controversies in the management of testicu-lar seminoma. *Cáncer* 55: 2296, 1985.
196. 163. Donohue JP and Foster RS: Management of retroperito-neal recurrences seminoma and nonseminoma. *Urol.Clin.North.Am.* 21(4): 761, 1994.
197. Gholam D, Fizazi K, et al, Advanced seminoma- treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatine-based chemotherapy for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cáncer* 2003, 98,(4):745-52
198. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell Cáncers. *J Clin Oncol* 1997 Feb;15(2): 594 603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>
199. Shin YS, Kim HJ. Current management of testicular Cáncer. *Korean J Urol.* 2013 Jan;54(1):2-10. doi: 10.4111/kju.2013.54.1.2. Epub 2013 Jan 18.
200. P. Albers (chair), W. Albrecht, F. Algaba Guidelines on Testicular Cáncer © European Association of Urology 2013
201. Desantis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxi-D-glucose PET is a reliable predictor for viable tumor in post chemotherapy seminoma: an a update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin, Oncol.* 2004;22:1034-9
202. KodaguntaG, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose Carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors, *J Clin Oncol* 2007;25:85-90
203. Dohohue JP, Einhorn LH and Perez JM: Improved management of nonseminomatous testis tumors. *Cáncer* 49: 2903, 1978.
204. Donohue JP, Einhorn LH and Williams SD: Is adjuvant chemoterapy following retroperitoneal limph node dis-section for nonseminomatous testis Cáncer necessary?. *Urol.Clin. North.Am.* 7: 747, 1980.
205. Einhorn LH and Donohue JP : Surgical resection in disseminated testicular Cáncer following chemoterapeutic cytorreduction. *Cáncer* 48: 904, 1981.
206. Einhorn LH, Williams SD and Troner M: The role of maintenance terapy in dissemi-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

nated testicular Cancer. N.Engl.Med. 305: 727, 1981.

207. Ray B, Hadju S and Whitmore WFJr: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumor. *Cáncer* 33: 30, 1979.

208. Whitmore WFJr: Surgical treatment of clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *Cáncer* 66: 5, 1982

209. Albers P, Albrecht W, et al, EAU guidelines on testicular cancer 2011 update. *Eur. Urol* 2011, Aug;60(2):304-19

210. Freedman LS, Jones WG, Pekham MJ : Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage 1 testicular teratoma treated by orchiectomy alone. *Lancet* 2: 294, 1987.

211. 177. Peckham MJ, Barret A and Husband JE: Orchiectomy alone in testicular stage 1 nonseminomatous germ cell tumors. *Lancet* 1: 678, 1982.

212. 178. Pizzocaro G, Zanoni F, Milani A, Piva L, Salvioni R, Pasi M, Pilotti S and Monfardini S: Orchiectomy alone in clinical stage 1 nonseminomatous testis *Cáncer*: a critical appraisal. *J.Clin.Oncol.* 4: 35, 1986.

213. 179. Thompson PI, Nixon J and Harvey VJ: Disease relapse in patients with stage 1 nonseminomatous germ cell tumors of the testis on active surveillance. *J.Clin.Oncol.* 6: 1597,1988.

214. 180. Sterenberg C: Tratamiento del Cáncer testicular en estadio 1. *Clin Urol North. Am Vol 3 cap.7*: 473, 1998.

215. Zuniga A, Kakiashvili D, et al: Surveillance on stage I on seminoma germ cell tumor of the testis. *BJU, Int.* 2009, Nov;104(9pt B):1351-6

216. Albers P, Siener R, et al: German testicular Cancer study group, risk factor for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cells tumour: results of the german testicular. *Cáncer study group trial. J. Clin. Oncol* 2003, Apr;21(8):1505-12

217. Skinner DG: Nonseminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. *J.Urol.* 115: 65, 1976.

218. Foster RS, Rowald RG, Bhirle R and Donohue JP: Fertility considerations in nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J.Urol.* 12(3): 136, 1994.

219. Foster RS, Rowald RG, Bhirle R and Donohue JP: The fertility of patients with clinical stage 1 testis Cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection(see comments). *J.Urol.* 152(4): 1139, 1994

220. Stephenson AJ, Bosl GJ, et al, Retroperitoneal lymph node dissection for non seminomatous germ cell testicular Cancer: Impact of patient selection factors on outcome: *J Clin. Oncol.* 2005, Apr, 20;23(12):2781-8

221. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowald RG and Bhirle R: Stage 1 nonseminomatous germ cell testicular Cancer.Management options and risk benefit considerations(review). *World. J.Urol.* 12(4): 170, 1984.

222. Aass N, Fossa SD, Ous S, et al: Is routine primary retro-peritoneal lymph node dissection still justified in patients with low stage non-seminomatous testicular Cancer? *Br J Urol* 65:385, 1990.

223. Gamick MB: Testicular Cancer update medical oncologists view.Post graduate course testicular Cancer. 89 th. AUA Annual Meeting, 1994.

224. Peckham MJ and Barret A: Nonseminoma germ cell tumor of the testis: results of the treatment and an analysis of prognostic factors. *Br.J.Urol.* 53: 162, 1981.

225. Kratzik C, Hold W, Albrecht W, et al: Risk adapted management for NSGCT stage 1: Long term results of a multicenter study [abstract 946], *J Urol* 155:54A, 1996.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

226. Studer UE, Sonntag RW and Calderoni A: Adjuvant chemotherapy in patients with high risk stage 1 nonseminomatous germ cell tumors. *J.Urol.* 147: 335, 1992
227. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1148-52
228. Böhlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell Cancer. *J Urol* 2001 Feb;165(2):441-4
229. T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin Ståhl E: Risk adapted treatment in clinical stage 1 (CS1), nonseminomatous germ cell testicular Cancer (NSGCT), the SWENOTECA management program. *JCO* in press.
230. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al.: Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell Cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (3): 464-7, 2004
231. Lange PH: Fertility issues in germ cell testicular tumors. Post graduate course testicular tumors. 89 th. AUA Annual Meeting, 1994
232. Ercole C: Factores pronósticos en el Cáncer de testículo. XXV Congreso Argentino de Urología. Santa Fé, 1995 (Comunicación personal).
233. David BE, Herr HW, Fair WR, et al, The management of patient with non seminomatous germ cells tumors of the testis with serologic disease only after orchidectomy. *J Urol.* 1994, Jul;152(1):111-3
234. Stephenson AJ, Bosl JG, et al, Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular Cancer: Impact of patient selection factor on outcome. *J Clin. Oncol.* 2005, 23:2781-2788
235. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al.: Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular Cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 23 (12): 2781-8, 2005
236. Heinzlbecker J, Katzmarzik M, Weiss C. During twenty years of Cisplatin-based therapy the face of nonseminomatous testicular germ cell tumors is still changing: an evaluation of presentation, management, predictive factors and survival *Int Braz J Urol.* 2013; 39: 10-21
237. Stephenson AJ, Sheinfeld J, The role of retroperitoneal lymph node dissection in management of testicular Cancer. *Urol. Oncol.* 2004 May-Jun;22(3):225-33;discussion 234-5
238. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage 1 testicular Cancer. *N Engl J Med* 317:1433, 1987.
239. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis Cancer: The Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 153:85, 1995.
240. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowald RG and Bhirlw R: Stage 1 nonseminomatous germ cell testicular Cancer. Management options and risk benefit considerations (review). *World. J.Urol.* 12(4): 170, 1994
241. Donohue JP, Foster RS, Rowald RG and Einhorn LH: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis Cancer. The Indiana University experience. *J.Urol.* 153(1): 85, 1995
242. Motzer Rj, Sheinfeld j, Mazumdar M, et al: Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage 1 germ cell tumors [see comments]. *J Clin Oncol* 13:2700,1995

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

243. Williams SD, Stablein DM, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:1433-1438
244. Einhorn LH: Salvage therapy for germ cell tumors(re- view). *Semin.Oncol.* 21: 47, 1994.
245. Pizzocaro G, Piva L and Milani A: Cisplatin, etoposide, bleomycin first line therapy and early resection of residual tumor in far-advanced germinal testis Cancer. *Cáncer* 56: 2411, 1985.
246. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al: Primary chemotherapy for stage 11 nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 151:72, 1994.
247. Stephenson Aj, Bole GJ, et al, Non randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIa and IIb nonseminomatous germ cell testicular Cancer. *J clin. Onc.* 2007, Dec;10;25(35):5597-602
248. Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, et al.: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 13 (2): 470-6, 1995
249. Logothetis Cj, Swanson DA, Dexeus F, et al: Primary chemotherapy for clinical stage 11 nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 5:906, 1987.
250. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al: Short- course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I duali- zarse de acuerdo tanto con las preferen nonseminoma- tous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 14:1106, 1996.
251. Grossfeld G, Small E: Long-term side effects of treatment for testis Cancer. *Urol Clin North Am*, 1998.
252. Aass N,Kaasa S, Lund E,et al : Long-term somaticside-ef- fects and morbidity in testicular Cancer patients. *Br J Cáncer* 61:151, 1990.
253. Kedia K and Fraley E: Adult teratoma of the testis metastasizing as adult teratoma: case report and review of the literature. *J.Urol.* 114: 636, 1975.
254. Samson MK, Crawford DE and Natale R: A randomized comparison of cisplatin, vinblastine plus either bleo- micyn or vp 16 in patients with advanced testicular Cancer. *Proc. Am.Soc.Clin.Oncol.* 5: 96, 1986.
255. 203. Vugrin D, Whitmore JF Jr, Cheng E and Golbey RB: VAB4 combination chemotherapy in the treatment metastatic tumor. *Cáncer* 47: 833, 1981.
256. Chong C, Logothetis CJ, Von Eschenbach A, Ayala A and Samuels M: Orchiectomy in advanced germ cell Cancer following intensive therapy: a comparison of sistemic to testicular response. *J.Urol.* 136: 1221, 1986.
257. Miller RE, Dudderidge T, Huddart R. Pathological findings after primary chemotherapy in patients undergoing simultaneous orchidectomy and retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumours. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4 Pt B):E152-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11537.x. Epub 2012 Sep 27.)
258. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD: Survival of non-seminomatous germ cell Cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cáncer* 42 (7): 820-6, 2006
259. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomicine o isofosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors an eastern cooperative oncology group, southwest oncology group, and Cancer and leukemia group B study. *J. Clin. Oncol.* 1998, Apr;16(4):1287-93
260. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316 (23): 1435-40, 1987

261. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al.: Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cáncer* 97 (8): 1869-75, 2003.

262. Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al.: Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell Cáncer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cáncer Genitourinary Tract Cáncer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 19 (6): 1629-40, 2001.

263. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell Cancers. *J Clin Oncol* 1997Feb;15(2):594-603.

264. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Fase III randomized trial of conventional – dose chemotherapy with or without high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first line treatment for patient with poor prognosis metastatic germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007, Jan;25(3):247-56

265. Donohue JP, Foster RS, Rowald RG and Einhorn LH: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis Cáncer. The Indiana University experience. *J.Urol.* 153(1): 85, 1995.

266. Nichols C, Catalano P, Crawford E, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cáncer and Leukemia Group B Study *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293

267. Wit R, Skoneczna IA, Geddes D, et al. A randomized phase III study comparing paclitaxel-BEP (T-BEP) to standard BEP in patients with intermediate prognosis germ cell Cáncer (GCC): an intergroup study of EORTC, German TCSG/AUO, MRC and Spanish GCC group (EORTC 30983) [abstract 4509]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl)

268. Fossa DS, Paluchowska B, Horwich A, et al., EORTC GU Group. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948). *Br J Cáncer* 2005;93:1209–14.

269. Huddart RA, Gabe R, Cafferty F, et al., TE23 Trial Management Group and Collaborators, NCRI Testis Cáncer Clinical Studies Group. A randomized phase II trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor prognosis germ cell tumors (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN53643604) [abstract 4508]. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl).

270. Calabro F, Albers P, Bokemeyer C, Martín C The contemporary role of chemotherapy for advanced testis Cáncer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1212-21. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.038. Epub 2012 Mar 24

271. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549–55

272. Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4906–11.

273. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al.: A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 16 (7): 1152-9, 2005

274. Rashid S, Lim L, Powles T Treatment of relapsed/refractory germ cell tumours:

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

an equipoise between conventional and high dose therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Jun;13(2):201-11. doi: 10.1007/s11864-012-0199-

275. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Beyer J, German Testicular Cancer Study Group. Superior survival after sequential high-dose chemotherapy (HDCT) as compared to single HDCT in patients with relapsed or refractory germ cell tumors (GCT): six-year long-term follow-up of a prospective, randomized phase II trial [abstract 4507]. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl).

276. Einhorn LH, Rajhavan D, Kindlen H. A phase I trial of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory advanced germ cell tumours. *Proc ASCO* 1999;18:207A (abstr 796).

277. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell Cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(12):2413-8

278. Nitzsche B, Gloesenkamp C, Schrader M. Anti-tumour activity of two novel compounds in cisplatin-resistant testicular germ cell Cancer. *Br J Cancer*. 2012 Nov 20;107(11):1853-63. doi: 10.1038/bjc.2012.481.

279. Oechsle K, Honecker F, Cheng T. Preclinical and clinical activity of sunitinib in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ cell tumors: a Canadian Urologic Oncology Group/German Testicular Cancer Study Group cooperative study. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2654-60. doi: 10.1093/annonc/mdr026. Epub 2011 Mar 17.

280. Richie JP. Comment: Preclinical and clinical activity of sunitinib in patients with Cisplatin-refractory or multiply relapsed germ cell tumors: a Canadian urologic oncology group/German testicular Cancer study group cooperative study. *J Urol*. 2013 Feb;189(2):533-4. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.091. Epub 2012 Oct 29.

281. Einhorn LH, Rajhavan D, Kindlen H. A phase I trial of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory advanced germ cell tumours. *Proc ASCO* 2005;54:89B

282. Ghosn M, Droz JP, Theodore C, Pico JL, Baume D, Spielmann M, Ostronoff M, Moran A, Salloum E, Kramar A and Hayat M: Salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors with etoposide (VP 16) plus ifosfamide plus high dose cisplatin. *Cancer* 62: 24, 1988.

283. Foster R y Donohue JP: ¿ Puede omitirse la linfadenectomía retroperitoneal en algunos pacientes tratados con quimioterapia? *Clin Urol North. Am Voi* 3 cap. 11: 519, 1998.

284. Murphy B, Breeden E, Donohue J, et al: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 11:324, 1993.

285. Motzer R, Bosl G, Heelan R, et al: Residual mass: An indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 5:1064, 1987.

286. Schultz S, Einhorn L, Conces D, et al: Management of post chemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 7:1497, 1989.

287. Debono D, Heilman D, Einhorn L, et al: Decision analysis for avoiding post chemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15:1455, 1997.

288. Fossa S, Qvist H, Stenwig A, et al: Is post chemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular Cancer and minimal residual tumor masses? *J Clin Oncol* 10:569, 1992.

289. Toner G, Panicek D, Heelan R, et al: Adjunctive surgery after chemotherapy for non-seminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 8:1683,

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

1990.

290. Brenner P, Herr H, Morse M, et al: Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of post chemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol* 14:1765, 1996.

291. Albers P, Albrecht W et al. EAU guidelines on testicular Cancer: 2011, update *Eur. Urol.*2011, Aug;60(2):304-19

292. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD Contemporary management of postchemotherapy testis Cancer. *Eur Urol.* 2012 Nov;62(5):867-76. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.014. Epub 2012 Aug 20.)

293. Tognoni P, Foster R, McGraw P, et al: Combined PC RPLND and resection of chest tumor under the same anesthetic is appropriate based on morbidity and tumor pathology [abstract]. *J Urol* 157:179, 1997.

294. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al: Random-ized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 11:598-606, 1993.

295. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DC, et al: Random-ized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 11:598, 1993.

296. Horwich A, Sleijfer D, Fossa S, et al: A trial of carboplatin-based combination chemotherapy in good prognosis metastatic testicular nonseminom. *Proc ASCO* 13:230, 1994.

297. Loehrer Pj, Johnson DH, Elson P, et al: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 13:470, 1995.

298. Bajorin D, Katz A, Chan E, et al: Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. *J Clin Oncol* 6:786-792, 1988.

299. International Germ Cell Cancer Collaborative Group:International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell Cancers. *J Clin Oncol* 15:594, 1997.

300. Toner CC, Geller NL, Tan C, et al: Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in non-seminomatous germ cell tumors. *Cancer Res germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study* 50:5903, 1990.

301. Stevens Mj, Norman AR, Deamaley DP, Horwich A, et al: Prognostic significance of early serum marker half-life in metastatic testicular teratoma. *J Clin Oncol* 13:87,1995.

302. Bower M, Holden L, Rustin GJS, et al: POMB/ACE chemotherapy for advanced non-seminomatous germ cell tumours in men. *Proc ASCO* 16:319, 1997.

303. Nichols C, Catalano P, Crawford E, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293

304. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular Cancer. *Cancer Res* 43:3403, 1983.

305. Motzer Rj, Mazumdar M, Bajorin DF, et al: High dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15:2546, 1997.

306. Motzer Rj, Mazumdar M, Gulati SC, et al: Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 85:1828, 1993.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

307. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Fase III randomized trial of conventional – dese chemotherapy with or without high dose chemotherapy and autologouse hematopoie- tic stem-cell rescue as firs line treatment for patient with poor prognosis metastatic germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007, Jan;25(3):247-56
308. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular Cáncer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130–7.
309. Travis LB, Beard C, Allen JM, et al. Testicular Cáncer survivorship:research strategies and recommendations. *J Natl Cáncer Inst* 2010;102:1114–30.
310. Calabro F, Albers P, Bokemeyer C, Martín C The contemporary role of chemotherapy for advanced testis Cáncer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1212-21. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.038. Epub 2012 Mar 24
311. DrozJP, Pico JL, Biron P, et al: No evidenc benefit of early intensified chemotherapy (HDCT) with autologous bone marrow transplan (ABMT) in first line treatment of poor risk nonomatous germ cell tumors (NSGCT): Preliminary results>of a randomized trial. *Proc ASCO* 11:197,1992.
312. De Riese WT, Albers P, Walker EB, Ulbright TM. Crabtree WN, Reister T, Foster RS and Donohue JP: Predictive parameters of bilogic behavoir of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cáncer* 74: 1335, 1994.
313. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC. Horwich A, Kayes B and Cook PA: Medical research council prospective study of surveillance for stage 1 tes–ticular teratoma. *J.Clin.Oncol.* 10: 1762, 1992.
314. Moul JW, Foley JP, Hitchcock CL, Me Carthy WF. Sesterhenn IA, Becker RL and Griffin JL: Flow cytometric and quantitative histological parameters to predict ocult disease in clinical stage 1 nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J.Urol.* 150: 879, 1993.
315. Loehrer PJ, Williams SD and Einhorn LH: Status of chemoterapy for testis Cáncer. *Urol.Clin.North.Am.* 14: 713,1987.
316. Nicola N, Pizocaró G: A surveillance study of clinical stage 1 non-seminomatous gerin cell tumors of the testis: 10-year follow-up. *J Urol* 154:1045, 1995.
317. Williams S, Stablein D, Einhorn L, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II Gesticular Cáncer. *N EnglJ Med* 317:1433, 1987.
318. Koch M: Estrategias con Buena relación coste-eficacia para el seguimiento de los pacientes con tumores de células germinales. *Clin Urol North. Am Vol 3 cap. 13: 535, 1998.*
319. Baniel J, Foster RS, Rowland RC, et al: Complications of post-chemotherapy retrope- ritoneal lym h node dissecion. *J Urol* 153:976, 1995.
320. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al: The role of retroperitoneal lymphadenec- tomy in clinical stage B testis Cáncer: The Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 153:85, 1995.
321. Boyer M, Raghavan D: Toxicity of treatment of germ cell tumors. *Semin Oncol* 19:128, 1992.
322. Roth Bj, Einhom LH, Creist A: Long-term complications of cispiatin-based chemothe- rapy for testis Cáncer. *Semin Oncol* 15:345, 1988.
323. Cinsberg Sj, Comis RL: The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 9:34, 1982.
324. McKeage Mj, Evans BD, Atkinson C, et al: Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. *New Zealand Clinical Oncology Group. J Clin Oncol* 8:779, 1990.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

325. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O: Radiotherapy for testicular seminoma stage I: Treatment results and longterm postirradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:383, 1989.
326. Vallis KA, Howard GC, Duncan W, et al: Radiotherapy for stages 1 and 11 testicular seminoma: Results and morbidity in 238 patients. *Br J Radiol* 68:400,1995.
327. Hanks GE, Peters T, Owen J: Seminoma of the testis Long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 24:913, 1992.
328. Malas S, Sur RK, Levin V, et al: Toxicity in patients with testicular neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal with testicular seminoma treated with radiotherapy. Different dose levels and treatment fields. *Acta Oncol* 35:201, 1996.
329. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S: Risk of a second germ cell Cancer after treatment of a primary germ cell Cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 33:244, 1997.
330. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al: Second Cancer risk following testicular Cancer: A follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol* 11:415, 1993.
331. Kaldor JM, Day NE, Band P, et al: Second malignancies following testicular Cancer, ovarian Cancer and Hodgkin's disease: An international collaborative study among Cancer registries. *Int J Cancer* 39:571,1987.
332. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S: Risk of subsequent non-germ cell Cancer after treatment of germ cell Cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 33:253,1997.
333. Fossa SD, Langmark F, Aass N, et al: Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular Cancer with or without chemotherapy. *Br j Cancer* 61:639, 1990.
334. Small EJ, Torti FM: Management of specific malignancies: Testes. In Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE (eds): *Clinical Oncology* New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1493.
335. Nichols CR, Breiden ES, Loehrer PJ, et al: Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: Review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 85:36, 1993.
336. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al: The fertility of patients with clinical stage 1 testicular Cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 152:1139, 1994.
337. Lange PH, Chang WY, Fraley EE: Fertility issues in the therapy of nonseminomatous testicular tumors. *Urol Clin North Am* 14:731, 1987.
338. Hendry WF, Stedronska J, Jones CR, et al: Semen analysis in testicular Cancer and Hodgkin's Disease: Pre and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Br J Urol* 55:769, 1983.
339. Turek PJ, Lipshultz LI: Immunologic infertility. *Urol Clin North Am* 21:447, 1994.
340. Ara Y, Kawakita M, Okada Y, et al: Sexuality and fertility in long-term survivors of testicular Cancer. *J. Clin Oncol* 15: 1444, 1997.
341. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al: The fertility of patients with clinical stage 1 testicular Cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 152:1139, 1994.
342. Gordon W Jr, Siegmund K, Stanisc TH, et al: A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWC)G- 8711). Southwest Oncology Group. *IntJ Radiat Oncol Biol Phys* 38:83, 1997.
343. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, et al: Long term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular Cancer. *Radiother Oncol* 18:117,1990.
344. Joos H, Sedlmayer F, Comahr A, et al: Endocrine profiles after radiotherapy in stage

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

I seminoma: Impact of two different radiation treatment modalities. *Radiother Oncol* 43:159, 1997.

345. Nijman JM, Schraffordt Koops H, Kremer J, et al: Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III nonseminomatous testicular tumors. *J Clin Oncol* 5:651, 1987.

346. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al: Short- course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 14:1106, 1996.

347. Palmieri G, Lotrecchiano C, Ricci G, et al: Gonadal function after multimodality treatment in men with testicular germ cell cancer. *Eur J Endocrinol* 134:431, 1996.

348. Hansen PV, Trykker H, S, et al: Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 18:117, 1990.

349. Turek P, Lowther D y Carroll P: La fertilidad y su tratamiento en los varones con cáncer testicular. *Clin Urol North. Am Vol* 3 cap.15: 561, 1998.

350. Hultling C, Rosenlund B, Tornblom M, et al: Transrectal electroejaculation in combination with in-vitro fertilization: An effective treatment of anejaculatory infertility after testicular cancer. *Hum Reprod* 10:847, 1995.

351. Pomerol JM, Saladin R, Ribe N y Aguilar C: Consideraciones sobre el valor de la BT, de la cirugía reconstructiva y de la ICSI en un caso de azoospermia con FSH elevada. *Actualidad Andrológica* 6:33, 1998.

352. Ribe N, Martínez L, Egozcue S, Sarquellia J y Pomerol JM: "TESG - ICSI nel trattamento della azoospermia secretoria secondaria a criptorchidismo. *Arch. Ital. Urol. Androl* 73(1):45, 2001.

353. Glode LM, Robinson J, Gould SF: Protection from cyclophosphamide induced testicular damage with an analog of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1:1132, 1981.

354. Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, et al: Effect of a leutinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on post therapy fertility in male patients with lymphoma: Preliminary observations. *Blood* 65:831, 1985.

355. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al: Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 19:159, 1987.

356. Avarbock MR, Brinster Cj, Brinster RL: Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nature Med* 2:693, 1996.

ANEXO 1

VALOR DEL VACIAMIENTO RETROPERITONEAL EN CÁNCER NO SEMINOMATOSO DE TESTÍCULO

Fernando P. Secin

Urólogo Oncólogo de la Fundación San Lázaro y CEMIC, Buenos Aires, Argentina

Si bien hay consenso que los pacientes con cáncer no seminomatoso de testículo de estadio clínico I con marcadores tumorales elevados (estadio IS), estadio clínico II C (adenopatías retroperitoneales > 5 cm) y estadio clínico III (metástasis a distancia) deben recibir quimioterapia de inducción con tres ciclos de bleomicina-etopósido-cisplatino (BEP x 3) o cuatro ciclos de etopósido-cisplatino (EP x 4), el tratamiento óptimo del estadio bajo (estadios clínicos I con marcadores negativos y estadios clínicos II A y II B) es más controversial.

Observación activa, vaciamiento ganglionar retroperitoneal y quimioterapia con dos ciclos de BEP (BEP x 2) son opciones viables y todas están asociadas con tasas de supervivencia a largo plazo $\geq 97\%$. [1-6]

Dado que sólo entre un 25% y un 35% de los pacientes con estadio clínico I tienen enfermedad metastásica, cualquier intervención que se haga después de la orquiectomía, con su correspondiente morbilidad a corto y largo plazo, redundará en un sobretratamiento para el 65–75% restante. ¿Como justificar, entonces, una intervención quirúrgica de la magnitud del vaciamiento retroperitoneal en cáncer no seminomatoso de testículo de estadio bajo?

El cáncer no seminomatoso de testículo tiene un patrón predecible de diseminación metastásica que ha contribuido, en parte, al éxito de su tratamiento.

Con la excepción del coriocarcinoma, la ruta más común de diseminación de esta enfermedad es la vía linfática hacia el retroperitoneo, y posteriormente a sitios alejados, siendo los más comunes el tórax y la fosa supraclavicular izquierda. El retroperitoneo es el sitio de diseminación metastásica inicial en el 80% de los pacientes con cáncer testicular. [7]

Por lo tanto, el retroperitoneo debe ser el principal foco de atención terapéutica, lo que ha justificado durante décadas el uso del vaciamiento ganglionar retroperitoneal para tumores no seminomatosos en estadios clínicos bajos.

La disección ganglionar retroperitoneal es el medio más eficaz para controlar el retroperitoneo. El retroperitoneo es el sitio más frecuente de metástasis resistentes a la quimioterapia, como ser el teratoma.

En los últimos años se ha incorporado una noción dinámica de riesgo en cáncer de testículo, en la que la elección inadecuada del tratamiento puede transformar un cáncer de bajo riesgo en otro de alto riesgo.

Siguiendo esa línea de pensamiento, un control inadecuado del retroperitoneo durante la fase de inicial del tratamiento podría comprometer la curabilidad del paciente.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

En estudios por autopsias de pacientes que murieron por cáncer no seminomatoso, las metástasis viscerales eran eventos tardíos en el curso de la enfermedad y la mayoría de los pacientes tenían metástasis retroperitoneales concomitantes sugiriendo un retroperitoneo mal controlado. [8]

El 15–50% de los pacientes con tumores no seminomatoso de estadio clínico bajo y estadio patológico II presentan teratoma en el retroperitoneo [4,9,10] y su ausencia en el tumor primario no necesariamente descarta su ausencia en el retroperitoneo [10].

El teratoma es resistente a la quimioterapia; aunque histológico benigno, su comportamiento biológico es impredecible ya que puede crecer (a tal punto de convertirse en irresecable) [11], sufrir transformación maligna [12], o llevar a una recidiva tardía [13].

Todos estos eventos pueden tener consecuencias letales si el teratoma es resecado en forma insuficiente.

Basado en los hallazgos patológicos de pacientes con estadio clínico IIA-B tratados con BEP_{x3} o EP_{x4} sometidos a vaciamiento ganglionar retroperitoneal, la incidencia de elementos no seminomatosos quimioresistentes es del 8%; mientras que dicha incidencia asciende al 25-50% en pacientes con estadio patológico II. [14]

De manera que el retroperitoneo es el sitio más común de recidiva tardía en pacientes que han tenido un inadecuado control del retroperitoneo, lo que impacta claramente en la supervivencia de una enfermedad cuya curabilidad debiera ser cercana al 100%. [15-17]

Por lo tanto, el vaciamiento ganglionar retroperitoneal (ya sea como tratamiento primario o después de la quimioterapia) es un componente esencial para la curación de los pacientes con cáncer no seminomatoso de testículo en todos sus estadios.

Las tasas de recurrencia retroperitoneal pos vaciamiento ganglionar retroperitoneal proveniente de centros experimentados es < 2%, lo que corrobora su eficacia para el control de metástasis retroperitoneales [1, 2, 4].

Cierto es que un reciente estudio aleatorizado comparando vaciamiento ganglionar retroperitoneal vs. tratamiento quimioterápico con BEP x 1 en pacientes con cáncer no seminomatoso de testículo estadio clínico I informó una tasa de recurrencia local del 4% para los pacientes operados [18].

Sin embargo, los 173 pacientes operados fueron intervenidos en 61 instituciones participantes, y sólo se les practicó un vaciamiento limitado y unilateral. Por lo tanto, estos resultados podrían no ser extrapolables a centros con cirujanos experimentados que realizan un vaciamiento ganglionar retroperitoneal completo y bilateral (y con preservación de nervios, siempre que sea técnicamente factible).

La probabilidad de recidiva tardía luego del vaciamiento ganglionar retroperitoneal bilateral se reduce sustancialmente. Por ejemplo, su incidencia fue de 0,3% en una serie de 297 pacientes con estadio clínico I tratados con vaciamiento ganglionar retroperitoneal en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con un seguimiento mediano de casi 5 años. [4]

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Controlando adecuadamente el retroperitoneo, el seguimiento posoperatorio se realiza con radiografías de tórax y marcadores tumorales sin necesidad de realizar tomografías de abdomen y pelvis de rutina, lo que no sólo aumenta los costos sino además la exposición de los pacientes a radiaciones.

Es importante destacar que los pacientes que eventualmente recaen luego del vaciamiento ganglionar retroperitoneal primario pueden ser curados con BEP₃ o EP₄ (dado que no habían recibido quimioterapia previamente) y o resección de cualquier masa residual en prácticamente todos los casos.

Desde el advenimiento del cisplatino, la supervivencia específica por cáncer después del vaciamiento ganglionar retroperitoneal primario en pacientes con estadio clínico I en Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y en la Universidad de Indiana fue del 100% (297 pacientes) y del 99,4% (666 / 670 pacientes), respectivamente [1,2,4].

En comparación con la quimioterapia, el vaciamiento ganglionar retroperitoneal realizado por cirujanos expertos podría tener un perfil de morbilidad más favorable a corto y largo plazo. La cirugía tiene una mortalidad insignificante y riesgos de complicaciones mayores peri operatorias en el orden del 2 al 3% [19,20].

Las complicaciones a largo plazo más comunes luego de la cirugía son eyaculación retrograda (4% con la preservación de nervios simpáticos pos ganglionares), obstrucción intestinal (1-2%), linfocèle o ascitis quilosa (0,4%) y eventración. Por el contrario, la quimioterapia de inducción está asociada a neuropatía periférica, ototoxicidad, fenómeno de Raynaud, eventos cardiovasculares, y tumores malignos secundarios [21-26].

Dada la limitada capacidad de los métodos por imágenes contemporáneos para estadificar precisamente el retroperitoneo (particularmente en pacientes con estadio clínico I), el vaciamiento ganglionar retroperitoneal proporciona información estadificatoria importante a los efectos de guiar el tratamiento posterior.

Por ejemplo, el 65–80% de los pacientes con estadio clínico I y 15–35% con estadio clínico IIA tienen ganglios linfáticos negativos en la evaluación histológica, y el riesgo de recaída posoperatoria en estos pacientes en presencia de ganglios positivos es de 5–18% [1, 2, 4, 14, 27-29].

Asimismo, pacientes con estadio patológico II B- C (cinco o más ganglios linfáticos involucrados, tamaño > 2 cm. y o extensión extranodal) tienen un riesgo de recaída > 50% y estos pacientes son los más adecuados para recibir quimioterapia adyuvante.

El vaciamiento ganglionar retroperitoneal no es sólo un procedimiento estadificatorio sino además terapéutico, con una tasa de curación del 85% en pacientes con estadio patológico II A (cinco o menos ganglios linfáticos involucrados, ≤2 cm, y o sin extensión extranodal) y de hasta el 100% en pacientes con teratoma retroperitoneal independientemente del estadio patológico [4, 10].

Si bien algunas instituciones administran quimioterapia adyuvante a todos los pacientes con estadio patológico II [18, 30], esto representa un claro sobre tratamiento para aquellos con estadio

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

patológico II A o teratoma retroperitoneal. Por lo tanto, el vaciamiento ganglionar retroperitoneal puede reducir sustancialmente la necesidad de quimioterapia en > 80% de los pacientes con estadio clínico I, y hasta el 51% de los pacientes con estadio clínico IIA-B. [4, 14]

Aunque el argumento a favor del vaciamiento ganglionar retroperitoneal es fuerte, sería erróneo pensar que la cirugía debiera ser el tratamiento inicial para todos los pacientes con tumores no seminomatosos de bajo estadio.

Idealmente, el tratamiento debiera ser adaptado al riesgo de enfermedad sistémica y o retroperitoneal basado en los hallazgos patológicos en la pieza de orquiectomía, los resultados de la tomografía estadificatoria, los valores de los marcadores tumorales pos orquiectomía y la complacencia del paciente con el tratamiento ofrecido.

Los pacientes con un bajo riesgo de metástasis retroperitoneal o sistémica podrían verse beneficiados con la observación activa, dada la alta probabilidad de curación después de la orquiectomía, evitando a la vez la morbilidad asociada a un tratamiento innecesario. [31]

Una de las claves del éxito de esta opción es la complacencia del paciente con el seguimiento, algo bastante difícil de obtener en el ámbito de la salud pública de la mayoría de los hospitales en Latinoamérica.

El tratamiento inicial con quimioterapia BEP x 2 se reserva para pacientes con estadio clínico I no dispuestos a un plan de vigilancia, no complacientes con esa opción y o que no tengan acceso a un hospital con experiencia en vaciamiento ganglionar retroperitoneal con preservación de nervios.

REFERENCIAS

- 1- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis Cancer (1965–89): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*1993; 149: 237–43.
- 2- Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE, Donohue JP. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*2000; 163: 1721–4.
- 3- Nicolai N, Miceli R, Artusi R, Piva L, Pizzocaro G, Salvioni R. A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. *J Urol*2004; 171: 172–6.
- 4- Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular Cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol*2005; 23: 2781–8.
- 5- Amato RJ, Ro JY, Ayala AG, Swanson DA. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Urology* 2004; 63: 144–8.
- 6- Bohlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol*1999; 161: 1148–52.
- 7- Sheinfeld J. Nonseminomatous germ cell tumors of the testis: current concepts and controversies. *Urology*1994; 44: 2–14.
- 8- Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr. Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cáncer* 1982; 50: 548–51.
- 9- Foster RS, Baniel J, Leibovitch I et al. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in low stage nonseminomatous testis Cancer. *J Urol* 1996; 155: 1943–5.
- 10- Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F, McKiernan J, Bajorin D, Bosl GJ. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol*2003; 170: 1159–62.
- 11- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cáncer*1982; 50: 1629–35.
- 12- Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol*1998; 159: 133–8.
- 13- Sheinfeld J. Risks of the uncontrolled retroperitoneum. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 100–1.
- 14- Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular Cancer. *J Clin Oncol*2007; 25: 5597–602.
- 15- Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messermer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular Cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1170–6.
- 16- George DW, Foster RS, Hromas RA et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol*2003; 21: 113–22.
- 17- Sharp DS, Carver BS, Eggener SE et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol*2008; 26: 5524–9.
- 18- Albers P, Siener R, Krege S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

- trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2966–72.
- 19- Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R, Donohue JP. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994; 152: 424–7.
- 20- McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM et al. Staging relationships and outcome in early stage testicular Cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol* 1991; 145: 1178–83.
- 21- Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular Cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2923–32.
- 22- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1725–32.
- 23- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ et al. Second Cancers among 40,576 testicular Cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1354–65.
- 24- van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4370–8.
- 25- Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 461–8.
- 26- Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 1988; 139: 1220–4.
- 27- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis Cancer: the Indiana University experience (1965–89) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1599–604.
- 28- Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37: 582–94.
- 29- Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular Cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005; 174: 557–60.
- 30- Albers P, Siener R, Kliesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1505–12.
- 31- Kollmannsberger CK, Tandstad T, Bedard PL. et al. Characterization of relapse in patients with clinical stage I nonseminoma managed with active surveillance: A large multicenter study. (Abstract #4503) presentado en ASCO 2013.

ANEXO 2

LAPAROSCOPIC PELVIC AND RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION

Guilherme Lima
Clovis Fraga T. Pereira
Antonio Cesar Cruz

Regional lymphadenectomy is an important part in the management of some genitourinary malignancies. In an effort to minimize the morbidity of lymph node dissection, laparoscopic techniques have been applied to perform these procedures. The principal types of urologic laparoscopic lymph node dissection are pelvic lymphadenectomy for prostate, bladder, and penile Cáncer and retroperitoneal lymphadenectomy for testis Cáncer.

Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy

Prostate Cáncer is the most common non-cutaneous malignancy in men. In 2003, approximately 220,900 cases were diagnosed and 28,900 died of prostate Cáncer in the United States. Curative therapy for prostate Cáncer is either surgical removal via the retropubic, laparoscopic or perineal approaches as well as radiation therapy delivered by external beam or placement of interstitial implants. Pelvic lymphadenectomy has been performed to identify patients with lymphatogenous metastasis who would not be cured by localized therapy and, as such, is performed purely for staging purposes.

Open pelvic lymphadenectomy (PLND) at the time of prostatectomy remains the most common method for detecting lymphatogenous metastasis. Imaging modalities such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) evaluate lymph node size rather than the presence of tumor within the nodes resulting in a high false positive rate. Other diagnostic modalities such as fine-needle aspiration cytology and immunoscintigraphy are also not very accurate.

In order to obtain accurate staging in men with prostate Cáncer, LPLND was introduced by Schuessler in 1991. Subsequent studies have demonstrated that the LPLND and open PLND are equivalent with respect to nodal yield. Many studies confirmed that analgesic use, length of hospital stay, and duration of convalescence are less with LPLND than with standard open PLND

Clinical Indications

Owing to increased public awareness and the use of prostatic-specific antigen (PSA) screening, most men with prostate Cáncer present with low-stage organ-confined disease. In fact, only 5% of individuals with prostate Cáncer have lymph node metastasis at time of diagnosis. With the advent of reliable nomograms, based on patient clinical stage, PSA level and histologic Gleason score, PLND for prostate Cáncer is no longer universally required.

Recognizing that only patients at risk require lymphadenectomy, what clinical situations warrant

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

LPLND? Low risk patients electing to undergo radical retropubic prostatectomy would not benefit from LPLND, because open PLND is performed through the same incision as prostatectomy. Specific clinical situations that would require LPLND include high-risk patients considering perineal prostatectomy and those that need nodal staging before initiating radiation therapy.

LPLND has also been applied to other nonprostatic genitourinary malignancies. Select patients with carcinomas of the bladder, penis or urethra may require a LPLND. In cases of transitional cell carcinoma of the bladder, PLND offers both prognostic and potentially therapeutic benefits. The number of lymph nodes removed during cystectomy has been shown to correlate with survival, and it is currently recommended that a minimum of 10 to 14 nodes be removed. With respect to penile carcinoma, radical ilioinguinal lymph node dissection is associated with a potential for high morbidity. In patients with positive pelvic lymph nodes, excision of ilioinguinal lymph nodes is not curative. As such, PLND may obviate the need for ilioinguinal dissection, thereby sparing the patient additional morbidity. PLND is indicated in patients with penile Cáncer who have enlarged pelvic lymph nodes on CT (>2 cm) and/or greater than 2 positive nodes involved with disease at the time of inguinal lymphadenectomy. Urethral carcinoma is relatively rare, and therefore the role of lymphadenectomy is not clearly outlined in most treatment strategies. Positive lymph nodes in this setting, however, are believed to portend a poor prognosis and would likely preclude aggressive surgical management. Differences in technique for each of these disease processes will be discussed in the technical portion of the chapter.

Preoperative Preparation

For those patients at high risk of lymphatic metastasis, radiographic studies, such as CT of the abdomen and pelvis, should be obtained before surgery to detect gross nodal disease. Diagnostic biopsy in patients with adenopathy may preclude the need for surgical intervention, Bone scan should be reserved for those patients who have PSA of or above 20, an elevated alkaline phosphatase or who are symptomatic with bone pain.

Patients should receive appropriate preoperative antibiotic coverage, typically a first generation cephalosporin. A type and screen for blood products is appropriate. In addition, patients who are scheduled to undergo concurrent prostatectomy should receive a mechanical bowel prep. A full bowel prep may be helpful in patients who are expected to have extensive intraabdominal adhesions.

Positioning and Setup

A general anesthesia is utilized and an orogastric tube is placed to empty the stomach. A Foley catheter is inserted to decompress the bladder. The scrotum and penis are wrapped with a compressive gauze to prevent pneumoscrotum/penis. The scrotum represents a potential space into which gas can track during the procedure. The patient is placed supine with both arms secured at the side .

The positioning of the surgical team is represented. The anesthesiologist is at the head of the table. The operating surgeon is on the contralateral side of the table from of the lymph node packet to

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

be excised. The assistant is opposite the surgeon while the scrub nurse and Mayo stand are placed adjacent and superior to the operating surgeon. The video equipment is placed at the foot of the table such that the surgeon is facing the same direction as he/she is operating.

Port Placement

Pneumoperitoneum is initiated by the placement of a Veress needle into the base of the umbilicus. The surgeon's hand or towel clamp is used to elevate the abdominal wall during placement of the Veress needle. Proper placement is confirmed by the observation that intraabdominal pressure remains low during low flow gas insufflation and by the saline "drop test". The abdomen can then be insufflated to a pressure of 15 to 20 mm Hg. A 1-cm incision is made at the umbilicus. A hemostat is used to dissect the subcutaneous fat down to the fascia.

A laparoscope with a 0-degree lens is placed within the 10-mm Visiport (U.S. Surgical, Norwalk CT) or Optiview (Ethicon Endosurgical, Cincinnati, OH) incising visual obturator. The camera is focused on the tip of the obturator. The camera and trocar can then be advanced under direct vision into the peritoneal cavity. After removal of the obturator, the 30-degree camera lens is placed through the umbilical trocar. After inspection of the abdominal cavity to rule out viscus or vascular injury and adhesions, additional working trocars are placed.

A "diamond" configuration is most commonly used. The camera is typically situated at the umbilical port. A trocar is placed approximately four finger breaths above the pubic bone. The lateral trocars are placed one-third of the way from the umbilicus to anterior superior iliac spine on each side. In obese patients, a "fan" configuration facilitates retraction and dissection. For the nonumbilical ports, any combination of 5 and 10-mm ports is acceptable, depending on the surgeon's preference. After trocar placement, the patient is put in the Trendelenburg position, which allows gravity to keep the intestines out of the pelvis during dissection.

Technique

The limits of resection are the pubic bone distally, the bifurcation of the common iliac vessels proximally, the external iliac vein anteriorly, the obturator nerve posteriorly, the medial umbilical ligament medially, and the pelvic sidewall laterally. Note that during dissection, metal clips should be judiciously used on the lymphatic tissue to decrease risk of lymphocele formation.

A longitudinal incision is made in the peritoneum lateral to the medial umbilical ligament. This extends from the pubic symphysis to just proximal to the iliac vessels. On the left side, it is quite common to encounter adhesions to the sigmoid colon that need to be incised first. Once the peritoneum is opened, the vas deferens is identified and divided. Next, the medial edge of the iliac vein is identified and, by retracting the nodal tissue medially, the node tissue is freed from the pubic bone to the bifurcation of the common iliac vessels. This defines the lateral border of the nodal packet.

The nodal packet is then dissected free posteriorly from the obturator internus muscle. The dissection proceeds proximally toward the junction of the medial umbilical ligament and the bifurcation of the iliac vessels. This maneuver exposes the obturator nerve and vessels. Care must be taken to avoid injury to the ureter, which lies medial at this point.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

The medial edge of the dissection is defined by retracting the medial umbilical ligament medially while pulling the nodal packet laterally. Blunt dissection at this point frees nodal tissue. Distal attachments beneath the pubis are clipped and transected. The entire packet is pulled cranially, and final attachments at the junction of the medial umbilical ligament and the hypogastric artery are clipped and divided. The specimen can then be extracted from the body using an Endocatch bag (U.S. Surgical, Norwalk CT) or a laparoscopic spoon forceps. The contralateral side is addressed in a similar fashion.

After completing the lymph node dissection, it is imperative to examine the operative site under low insufflation pressure to ensure hemostasis. Hemostasis is achieved using cautery and surgical clip placement. A final survey of the peritoneal cavity is performed to rule out visceral injury. Closure of trocar entry sites is achieved under direct vision. Before securing the last trocar site, an effort is made to expel all CO₂ from the peritoneum. The port site incisions are closed with absorbable suture in a subcuticular fashion or with skin glue.

Modification of the dissection template is necessary when performing lymphadenectomy for other genitourinary malignancies. Carcinomas of the penis, bladder, and urethra require an extended version of the pelvic lymphadenectomy. The margins of the resection are extended to the genitofemoral nerve laterally and the common iliac artery proximally.

Postoperative Care

The orogastric tube is removed at the end of the procedure. The Foley catheter is removed when the patient is ambulatory. Oral intake can begin the evening of the surgery. Typically hospitalization is less than 24 hours.

Complications

General complications of LPLND are similar to those seen in all laparoscopic surgery and include ileus, deep vein thrombosis, or urinary retention. Vascular injuries can occur during trocar placement or nodal dissection. Most commonly, the inferior epigastric vessels are injured during lateral trocar placement. The external iliac and obturator vessels can also be injured during nodal dissection. Despite the close proximity of these vessels, vascular injury is rare, occurring in approximately 2% to 3% of cases.

Care must be taken to identify and avoid clipping or transecting the obturator nerve. Also cases of transection or occlusion of the ureter have been reported. Identification of these structures will minimize this risk.

Viscus injuries are also rare; most of these are bowel and bladder injuries. These injuries can occur during trocar placement or dissection. Decompression of viscus by orogastric tubes or Foley catheters can minimize the potential for these injuries. Injuries that are recognized intraoperatively can be repaired at the same time as surgery. Unrecognized bowel injury can present postoperatively as fever, abdominal pain, ileus, or diarrhea. Prompt imaging of the abdomen and pelvis with CT scan is valuable in making the diagnosis.

Lymphocele formation, a complication of open PLND, is also seen with LPLND. Some studies su-

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

uggest that this complication is more common with the laparoscopic approach. The management of lymphoceles includes open, percutaneous, or laparoscopic drainage. Obturator nerve injuries can occur during removal of the lymphatic tissue from the obturator fossa. Injury to this nerve results in the inability of the patient to adduct the thighs.

Laparoscopic Retroperitoneal Lymphadenectomy

Testis carcinoma is the most common solid malignancy in men 15 to 35. The classification of testis Cáncer can be broadly divided into seminoma and non-seminomatous germ cell tumors. The primary treatment for both is radical inguinal orchiectomy of the involved testicle. Further treatment is guided by appropriate staging and the knowledge that most of these tumors initially spread to the retroperitoneal lymph nodes. Because seminomas are exquisitely radiosensitive, radiation therapy is administered to the retroperitoneum for low stage disease. Patients with low stage nonseminomatous germ cell tumors, however, may require retroperitoneal lymphadenectomy.

The treatment options for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCT) include surveillance, primary chemotherapy, and retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). As most patients are cured regardless of which initial option is chosen, associated morbidity is important in making individual decisions. The primary advantage of surveillance is that no patients cured with orchiectomy alone are exposed to additional treatment.

However, surveillance requires intense follow up (monthly tumor markers and radiologic studies) to allow for early detection of advancing disease. This may be an option for carefully selected patients who are reliable and highly motivated. The main disadvantage of surveillance is the 3 cycles of chemotherapy required for recurrences.

Primary chemotherapy has the advantage of treating disease in the retroperitoneum and other metastatic sites that may not be clinically detectable. However, 70% of patients with clinical stage I disease have pathologically negative nodes.

They would be exposed to the risks of chemotherapy (cardiac toxicity, infertility and late hematological malignancy) without any added therapeutic benefit. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) has the same disadvantage of overtreating 70% of patients. It is also associated with potential complications as well as a significant incision and postoperative course.

One significant historically significant complication of RPLND has been retrograde ejaculation due to disruption of sympathetic nerves. Studies have shown that testis Cáncer spreads in a predictable fashion to the retroperitoneal lymph nodes. The patterns of distribution of lymph node metastasis have allowed for the creation of modified templates that decrease the incidence of retrograde ejaculation.

In an effort to decrease the morbidity associated with open RPLND, laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection (LRPLND) was developed. The application of laparoscopic techniques to this procedure results in a shorter hospital stay, quicker convalescence, less analgesia use, and better cosmesis than the traditional open approach.

Indications

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

RPLND can be used either for staging or treatment of retroperitoneal disease. A limited staging dissection can be performed to define the nodal status of patients with clinical stage I disease. Patients with metastatic disease are subsequently treated with chemotherapy, while the remainder can be observed. Proper identification of those patients with pathologically negative nodes spares them the unnecessary morbidity associated with chemotherapy. In this limited approach the retrocaval and retroaortic dissections are omitted.

RPLND can also be used as an effective primary treatment modality in patients with clinical stage I disease. In this therapeutic approach all nodal tissue within the template is excised, including retroaortic and retrocaval tissue. This approach aims to replicate the open procedure thereby maintaining established oncological principles. Patients with pathological stage II disease (tumor present in nodes) can then be observed or treated with chemotherapy.

RPLND also has a role in the management of residual disease after chemotherapy. Of resected residual masses after chemotherapy approximately 40% will have necrosis, 40% will contain teratoma, and 20% will harbor viable tumor. The inability to reliably differentiate tumor from necrosis non-operatively and the risk of malignant transformation of teratoma to adenocarcinoma or sarcoma necessitates surgical removal of residual disease. Chemotherapy obliterates the natural tissue planes increasing the morbidity associated with open and LRPLND.

Contraindications for RPLND include presence of extranodal metastatic disease, abdominal skin or active peritoneal infection. Patients with excessive bulky adenopathy may best be approached with an open dissection. As mentioned previously care should also be taken when approaching patients who have had previous chemotherapy. Dense scar tissue that forms in the retroperitoneum after chemotherapy can make dissection difficult. As such, these patients are at increased risk of vascular injury. Conversion to open surgery during a laparoscopic dissection is thus more likely in these cases, and patients should be counseled with respect to this possibility.

Preoperative Preparation (NC)

Before undergoing RPLND, the patient should have a complete metastatic evaluation, including abdominal CT, chest CT, or chest x-ray; liver function tests; and bone scan as indicated. Serum markers for testis Cancer, such as alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin should be obtained. Persistent elevation of these markers after LRPLND indicates the presence of metastatic disease, which requires chemotherapy.

In cases in which dense adhesions can be anticipated (history of multiple abdominal surgeries), a mechanical bowel prep may be indicated. Antibiotic coverage with a first-generation cephalosporin is given.

Blood should be sent for type and screen. Postchemotherapy patients should be typed and cross-matched for at least two units of packed red blood cells owing to the increased risk of vascular injury. For laparoscopic cases a laparotomy tray should be readily available in the event that open conversion is required.

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

Laparoscopic Positioning and Setup

After induction of general anesthesia, an oral gastric tube and Foley catheter are placed. The patient is placed supine with both arms tucked. The shoulders and hips are immobilized with heavy cloth tape to permit maximal table rotation during the procedure.

The surgeon and surgical assistant stand on the contralateral side of the table to the side of pathology. At times, a second assistant is necessary to assist in retraction. This individual would stand across the table from the surgeon. A video monitor is placed directly across the operating table from the surgeon.

Port Placement (NC)

The placement of the Veress needle and initial umbilical trocar are described earlier in this chapter with reference to LPLND. Four 10-mm midline abdominal ports are used. The ports are equally spaced from the xyphoid to 4 cm above the pubic symphysis and as such the umbilicus may not always be incorporated into one of the port sites. On occasion a 5 mm lateral port is required to help in dissection of the spermatic cord. The table is placed in slight Trendelenburg position and tilted toward the surgeon to allow bowel to fall away from the operative field. For the dissection a paddle retractor is placed in the lower most port. This is used to retract the bowel medially for the bulk of the dissection.

Technique for Right-Sided Tumor

A modified template is used for dissection. The lateral margin is the right ureter, the superior limit is the level of the renal vein, and the inferior margin is the bifurcation of the right common iliac vessels. Dissection around the venal cava including intraaortic tissue is performed superior to the inferior mesenteric artery. Tissue is taken anterior to the aorta to its left lateral border. Below the inferior mesenteric artery.

The first step is to incise the line of Toldt from the hepatic flexure down to the medial umbilical ligament. This is accomplished by colonic retraction and sharp dissection with the endoscopic scissors. Electrocautery can be applied to small vessels as indicated. Lateral to medial sweeping motion with the irrigator aspirator can be used to bluntly dissect the colon medially. Colorenal and hepatorenal ligaments and attachments can be divided sharply to expose the duodenum. The Kocher maneuver is performed to mobilize the duodenum, thereby exposing the great vessels.

After reflecting the colon medially, the spermatic cord and internal inguinal ring are identified. The peritoneum is incised sharply along the spermatic cord to the level of the common iliac bifurcation, connecting to the peritoneal incision used to reflect the colon. The spermatic cord is dissected free as it crosses over the ureter and followed to the vas deferens which is clipped and transected. The dissection proceeds distally through the inguinal ring until the permanent ligature placed on the cord at the time of radical orchiectomy is identified. Care must be taken not to injure the external iliac or inferior epigastric vessels at this point.

Once the cord is freed, the dissection proceeds proximally towards the insertion of the gonadal vein into the vena cava and to where the gonadal artery crosses over to the aorta. By placing gentle

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

traction on the cord, it may be dissected off of Gerotas fascia laterally. As one moves cranially, care must be taken not to avulse the origin of the gonadal vessels. The gonadal vein helps identify the vena cava. It is clipped at its origin. The artery is followed medially to identify the aorta where it is also ligated and divided. The cord is extracted in an entrapment sac bag to prevent loss of specimen or potential port site seeding.

Beginning at the origin of the gonadal vein, the adventitia overlying the vena cava is then divided to the bifurcation of the common iliac vessels and then up to the superior level of the renal vein. Using blunt and sharp dissection, the lymphatic tissue is reflected laterally toward the ureter. The ureter is gently retracted laterally as the packet is swept medially. The ureter is traced distally to where it crosses the iliac vessels. At this location the lymphatic tissue anterior to the artery and vein are clipped and transected. The nodal tissue is swept superiorly. Lateral dissection continues to identify the sympathetic trunk branches which can be identified lateral to the vena cava.

The left border of the iliac aorta is now identified by carefully observing for pulsation and sweeping the sucker onto the lateral surface. Lymphatic tissue is ligated and the anterior nodal tissue is swept medially. Care is taken to identify branches of the aorta including the inferior mesenteric artery (IMA) and left renal artery. In some cases it may be necessary to take the IMA. The medial border of the aorta is identified and tissue continued to be swept medially to join the tissue swept medially from the vena cava. The aorta is followed medially and posteriorly until the fascia of the anterior spinous ligament is identified. Of note lumbar arteries and veins need to be ligated as they come off the great vessels and again as they enter the vertebral foramen. Care must be taken at the superior aspect of dissection to avoid injuring or inadvertently clipping the right renal artery.

The tissue is swept under the vena cava and the vena cava is gently retracted anteriorly. It is important to identify and divide lumbar vessels that tether the vena cava or interfere with the extraction of lymphatic tissue. The tissue is now in continuity with the previously dissected lateral nodal tissue. After dissecting the lateral packet free, final proximal and distal lymphatics are clipped, and the nodal tissue is extracted in an entrapment sac.

Technique for Left-Sided Tumor

The limits of the dissection are the left renal vein superiorly, the ureter laterally, the bifurcation of the common iliac vessels inferiorly, and the vena cava medially.

Once again, dissection starts with incision of the line of Toldt. Sharp and blunt dissection is used to mobilize the colon medially from the splenic flexure down to the bifurcation of the common iliac vessels. Splenophrenic attachments are divided to assist in exposure of the renal hilum.

After the colon and spleen are mobilized, the internal inguinal ring and spermatic cord are identified, and dissection of the cord proceeds as described previously for right-sided tumor. In this case, however, the gonadal vein is dissected up to its origin in the left renal vein.

With the identification of the ureter and aorta, dissection of the paraaortic lymphatic packet can proceed. The adventitia overlying the aorta is divided, and then the lymphatic tissue is reflected laterally toward the ureter. Dissection proceeds inferiorly to the inferior mesenteric artery where it is

CAPITULO V - CÁNCER DE TESTÍCULO

shifted to the left side down to where the ureter crosses the iliac vessels. As for the right dissection, branches from the sympathetic chain can be identified lateral to the aorta. Sharp and blunt dissection combined with the judicious use of surgical clips is used to free up the nodal tissue.

The lymphatic tissue in the interaortocaval area is then dissected from the level of the renal vein down to the inferior mesenteric artery in the same manner described for right-sided tumor. The tissue overlying the vena cava is split and rolled medially. It is necessary to retract the inferior vena cava to the right and ligate lumbar branches to facilitate total nodal dissection. Lumbar arteries are taken to identify the anterior spinous ligament and the aorta is gently retracted anteriorly to sweep the interaortal package posteriorly to join the previously freed lateral tissue. Again it is important to identify and avoid injuring the renal arteries during this dissection.

After completing the dissection, gas pressure is lowered, and the operative site is inspected for hemostasis. Trocar sites are sequentially closed, as described in the technique section for LPLND.

Postoperative Care

The orogastric tube is removed at the end of the procedure. The foley catheter can be removed when the patient is ambulatory, and diet should be advanced as tolerated. A typical hospital stay is 1 to 2 days with resumption of normal activity as tolerated (usually 2 to 3 weeks).

Complications

Several complications have been reported with the RPLND. The most serious complication reported during laparoscopic RPLND is hemorrhage. Common areas of potential vascular injury include tributaries of the vena cava and aorta (gonadal branch, lumbar branches, and so on). Initial experience with hemorrhage often necessitated open conversion and occasional blood transfusion. More recently advancements in instrumentation and suturing techniques have decreased the rates of conversion. In cases of venous bleeding, compression with a laparoscopically placed gauze pad for 5-10 minutes can abate most bleeding. We have managed bleeding of avulsed lumbar and gonadal veins successfully in this manner. Large injuries can be sutured or clipped. Torn vessels from the aorta usually require suture ligation as stumps are short for clip placement. Vascular injury is increased in patients who have had chemotherapy. These patients should be typed and crossed for blood products preoperatively.

Lymphocele formation can present postoperatively with persistent flank pain or hydronephrosis from ureteral compression. As with open surgery, this can be avoided with generous clipping of lymphatic channels. Lymphocele formation can be managed with percutaneous drainage or laparoscopic marsupialization.

Retrograde ejaculation is less common with nerve sparing techniques. This complication occurs in less than 10% of patients with nerve sparing techniques.

Bowel injury can occur during trocar placement or surgical dissection. Unrecognized bowel injuries can result in significant postoperative morbidity or mortality. In suspected patients, CT scan can be used to diagnose these injuries. If bowel injury is identified, prompt surgical exploration is warranted.

Summary

1. Lymphadenectomy has a diagnostic and therapeutic role in managing several urologic malignancies. Utility has been reported in conjunction with prostate, penile, bladder and gynecological malignancies.

2. The primary application of lymphadenectomy has been in staging and treatment of patients with low stage nonseminomatous germ cell tumors of the testis and in staging patients with prostate Cáncer.

3. Open RPLND has been the gold standard of surgical management. With advances in instrumentation and optics, equivalent dissection have been achieved with the laparoscopic approach.

CAPITULO VI

ANEXOS FINALES

ONCOSEXOLOGÍA

Dr. Carlos Arroyo

PET en UROLOGÍA

Dr. Guillermo Rabellino

ONCOSEXOLOGÍA.

Dr. Carlos Arroyo

INTRODUCCIÓN

La patología oncológica, principal causa de muerte en el mundo occidental, se ha ido transformando en el curso de los años recientes, como consecuencia de los avances diagnósticos y terapéuticos, en una patología crónica y controlable, con tasas de supervivencia cada vez mayores.

Sin embargo, tanto la enfermedad como sus tratamientos, determinan en el paciente impacto físico, psíquico y social, lo que determina un deterioro en ocasiones muy significativo de su calidad de vida.

La sexualidad, es un área importante en la calidad de vida, y es de destacar, que distintas disfunciones sexuales se identifican en la mayoría de los pacientes oncológicos,, en particular aquellos con tumores vinculados a la esfera urogenital.

A modo de ejemplo, notan un impacto negativo sobre la actividad sexual, el 90% de las parejas de los pacientes tratados por cáncer de próstata, en un 79% de los casos, a un cese completo de la actividad sexual.(1).

Sin embargo, la mayoría de los profesionales que tienen a su cargo la asistencia de los pacientes oncológicos, no se sienten preparados, o no disponen de tiempo en la consulta para el abordaje de la problemática sexual de sus pacientes; y éstos a su vez se sienten incapaces o sin el derecho de transmitir a sus médicos tratantes esta problemática. El resultado es entonces, que los pacientes no obtienen en esta área, una asistencia adecuada a sus necesidades.

Es como respuesta a esta situación, que se da el surgimiento de la Oncosexología, entendida como una nueva oferta en el cuidado de la salud, que responde a una nueva realidad epidemiológica, que genera una fuerte demanda social de medicina ética, técnica y humana.(2).

Para su ejercicio, se impone la formación de equipos médicos interdisciplinarios formados en el abordaje de estos temas, y un cambio en la actitud de los pacientes. Se busca posibilitar una interacción abierta en el manejo de la problemática sexual vinculada al cáncer y su tratamiento, que comienza desde el momento mismo del planteo diagnóstico, incide en la toma de decisiones terapéuticas, y está presente en el seguimiento del paciente.

ALTERACIONES EN LA SEXUALIDAD VINCULADAS AL CÁNCER UROLÓGICO

Además de compartir con otros grupos, factores psico emocionales vinculados a la disrupción de la actividad sexual(ansiedad, depresión, enojo, cambios laborales, dificultades financieras, y stress en la relación de pareja), los pacientes portadores de tumores urológicos presentan alteraciones orgánicas propias, que determinan una especial repercusión en esta esfera de la salud humana.

Este hecho nos genera como urólogos, el desafío de lograr un cambio en el paradigma asistencial de estos pacientes, que nos permita en el marco de una labor en equipo interdisciplinario, optimizar

su tratamiento en términos de calidad de vida.(3).

En este sentido, revisaremos la visión desde la Oncosexología, del manejo de los pacientes portadores de tumores de los genitales externos, y plantearemos un marco conceptual para el manejo de los pacientes portadores de cáncer de próstata.

MANEJO DE LA SEXUALIDAD EN CANCER DE PENE.

La penectomía, ya sea parcial o radical, es probablemente una de las cirugías que afecta en mayor medida la autoestima masculina.

La capacidad sexual de penetración, puede resultar directamente abolida, como sucede en la cirugía radical, o alterada por la disminución del tamaño peneano con ausencia glandar, que acompaña a la cirugía parcial.

De allí que la reconstrucción del pene ha sido considerada como un reto mayor, que ha asumido como propio la cirugía plástica. El objetivo ideal de esta intervención es lograr la construcción en una sola etapa, de un pene estéticamente aceptable, con sensibilidad erógena y táctil, y que permita al paciente orinar de pie, y mantener relaciones sexuales.

Se plantean para ello múltiples técnicas de colgajo, lo que evidencia a las claras que ninguna ha logrado aún alcanzar este ideal. Sin embargo, en los últimos años, el colgajo antebraquial radial, asociado con implante protésico en diferido, se ha consolidado como técnica Standard, permitiendo alcanzar un buen resultado estético, y un aceptable status miccional y sexual.(4).

Son condiciones previas a su realización, una estadificación lesional completa, que permita plantear la curación del paciente con el tratamiento previamente realizado, y un seguimiento a mediano plazo (al menos 6 meses), que confirme la ausencia de recidiva. Se describen como principales complicaciones en el corto plazo, la aparición de fístulas urinarias, u la cicatrización patológica antebraquial, y la complicación alejada más preocupante es la estrechez uretral.(5).

Desde una óptica más sexológica, se plantea una visión crítica de este modelo, al que se denomina de rehabilitación funcional (restringido solamente a la rehabilitación de la capacidad de penetración del hombre).Según esta postura, las expectativas reales de los pacientes, no son resueltas por este modelo, proponiéndose por tanto un trabajo profundo e integral en la esfera psicológica, para elaborar la pérdida sufrida y aceptar la nueva realidad.(6).

Consideramos que estas posturas, lejos de ser antagónicas, constituyen un ejemplo válido de la necesidad de trabajar en forma interdisciplinaria, a fin de obtener los mejores resultados en estos pacientes.

MANEJO DE LA SEXUALIDAD EN CÁNCER DE TESTÍCULO.

Los tumores de células germinales testiculares, representan no más del 1% de los tumores masculinos, pero tienen un alto impacto social por su incidencia electiva en pacientes jóvenes (20 a 40 años).

CAPITULO VI - ANEXOS FINALES

El desarrollo de las técnicas diagnósticas y los recursos terapéuticos ha permitido que más del 80% de estos pacientes logren una curación completa, y retomen una vida social, laboral y sexual normales.(7).

Debemos considerar las alteraciones que las distintas líneas de tratamiento pueden determinar, tanto a nivel de la función sexual como reproductiva de los pacientes.

La orquiectomía, altera la imagen corporal, los sentimientos de atractivo sexual, y la masculinidad, representando una condición psicológica stressante. Como alternativa estética, el implante de una prótesis testicular, se encuentra ampliamente difundido, presentando un índice de aceptación de 73 a 96% en distintas series.(8).

Es imprescindible entonces, informar al paciente de esta opción, y de su instrumentación técnica relativamente sencilla, advirtiéndole a la vez de la posibilidad de complicaciones en un bajo porcentaje de los casos(dimensiones no adecuadas, inadecuada fijación, interferencia con actividad física y sexual, baja temperatura).

Estudios longitudinales confirmaron fluctuaciones de la función sexual durante el primer año del tratamiento, sin que el tipo de tratamiento constituyera factor de riesgo a largo plazo.(9).

Hasta un 33% de los pacientes tratados por cáncer testicular, presentan 1 o más disfunciones sexuales (eréctil, eyaculatoria, orgásmica). Y no todas las relaciones fisiopatológicas para el establecimiento de las mismas son claras.(10).

Si bien puede verificarse un hipogonadismo hipergonadotrópico en los primeros meses post tratamiento con quimioterapia, el mismo se compensa alrededor del año del tratamiento. Puede ser necesario de no ser así, recurrir a tratamiento de reposición con Testosterona.

Pese a la frecuencia relativamente significativa de disfunción sexual eréctil, no se confirmaron variaciones en el Estudio Doppler del flujo cavernoso, ni en el Test de Erección de estos pacientes en comparación con un grupo control, lo que llevó a la jerarquización del componente psicógeno, como causa de esta disfunción.(11).

Se confirmó además una peor performance sexual en pacientes solteros, que en pacientes casados o en pareja (9), y asimismo las parejas de los pacientes tratados refirieron menor nivel de satisfacción sexual que las de un grupo control.(8).

Aparece como clara y definida, la relación entre linfadenectomía retroperitoneal y eyaculación retrógrada o aneyaculación, dependiendo de las características técnicas de la cirugía realizada, tamaño y topografía de las adenopatías o masas residuales tratadas.(9-11).

Otro aspecto a considerar, es la relación entre esta enfermedad y su tratamiento, y la fertilidad masculina.

El cáncer de testículo, es considerado por algunos, como uno de los componentes de la entidad denominada 'Síndrome de disgenesia testicular', que integran además los trastornos de la espermatogénesis, la criptorquidia, y la hipospadias.

CAPITULO VI - ANEXOS FINALES

El Urólogo debe participar activamente en la preservación de la fertilidad, así como en el asesoramiento de las posibilidades terapéuticas reproductivas luego del tratamiento oncológico.

Globalmente hay una disminución de la fertilidad de un 30% en el paciente tratado por cáncer testicular mediante Radioterapia o Quimioterapia, y aparentemente sería más deletéreo el efecto de la primera.

Por su alto índice de división celular, el testículo es muy sensible a los quimioterápicos en forma dependiente a dosis y tiempo de administración. Es de destacar que sin embargo, por presentar menor índice mitótico, las células de Leydig se ven menos afectadas por los tratamientos, en consonancia con la baja incidencia de hipogonadismo constatada.

La expresión más frecuente del tratamiento es desde una oligospermia hasta una azoospermia con FSH aumentada, la cual es temporaria en la mayoría de los pacientes tratados con esquemas basados en Cisplatino, con una recuperación de la espermatogénesis a los 2 años en el 50% de los casos, y a los 5 años, en un 80% de los mismos.

La Radioterapia presenta un efecto deletéreo claramente dosis dependiente sobre la espermatogénesis. Dosis de 200 a 300 cGy, determinan azoospermia en el 100% de los casos, sin recuperación a 40 meses, mientras que con dosis de hasta 50 cGy se observa azoospermia temporaria con recuperación a los 48 meses en prácticamente el 100% de los casos.(12).

La Criopreservación en todos los casos, aparece como una estrategia adecuada, justificada en la imposibilidad de predecir que paciente presentará alteraciones en la espermatogénesis y quien no.

Finalmente es importante jerarquizar que si bien tanto la Radio como la Quimioterapia son mutagénicos en las células germinales, el monitoreo de niños nacidos de individuos tratados por cáncer testicular, no mostró una incidencia de anomalías fetales cromosómicas, distinta a las de la población general.(12).

MANEJO DE LA SEXUALIDAD EN CÁNCER DE PRÓSTATA.

El cáncer de próstata constituye en estos momentos por su incidencia y características propias, uno de los mayores desafíos terapéuticos a que se enfrenta el Urólogo clínico.

El cambio diagnóstico verificado en la era PSA, hacia menor edad y menores volúmenes tumorales, ha determinado mayor expectativa de vida luego del diagnóstico, independientemente del tratamiento elegido.

Concomitantemente se han incrementado las expectativas sobre aspectos de calidad de vida de los supervivientes, principalmente relacionados con función eréctil y continencia urinaria.(13).

Si bien el tema será considerado en profundidad en el capítulo correspondiente, queremos dejar reflejado en pocas líneas, el fundamento del interés de su abordaje desde el punto de vista oncosexológico.

CAPITULO VI - ANEXOS FINALES

Es importante destacar, que los sobrevivientes al cáncer de próstata, representan el 43% de los pacientes que sobreviven a todos los tipos de cáncer, pero la condición de 'libre de enfermedad', no es sinónimo de hallarse 'libre de LA enfermedad'.(14).

Desde el momento mismo del planteo del diagnóstico y la opción terapéutica, deben considerarse estos aspectos. Trabajos pioneros en esta área, han demostrado la repercusión del diagnóstico en la totalidad de un grupo de hombres, que presentaron ya en esta instancia, una disminución del deseo, la actividad y el placer sexual.(15).

Igualmente impactantes, son trabajos realizados con pacientes ya tratados y sus parejas, donde se plantea un impacto negativo sobre la sexualidad hasta en el 90% de los pacientes, reportado por sus parejas.

Es particularmente categórica la frase referida por una de las mujeres entrevistadas a los efectos de ilustrar la situación: 'una se siente como una viuda, con su pareja aún presente'.(15).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Broderick G., 'Sexual health in men surviving cancer'. Cancer Survivorship and Sexual Health Symposium. Washington. USA. Junio 2011. OJO ES TAMBIEN LA CITA 14!!!.
 - 2- Pendil P. Habold D.' The personalized health care jprocess in oncosexology: a new health care offer in the service of both patients and health carers'. Bull Carces 99(4): 499-507 (2012).
 - 3- Mock M, Kurtz L.'Oncosexology, sex therapy for cancer patients'.Haefuah 148 (9):641-5,655 (2009).
 - 4- Díaz M, Martínez López M. 'Faloplastia mediante colgajo libre microquirúrgico antebraquial radial con doble tunelización. A propósito de un caso'.Cir. Plast. Iberolatinoam.Vol.37-No 2-pp.137-142.Junio 2011.
 - 5- Chang T, Wang W: Forearm flan in one stage reconstruction of the penis. Plast.Reconst. Surgery 74;251, 1984.
 - 6- Lima de Oliveira L.' Sexualidad:un estudio psicoanalítico con honmbres penectomizados por cáncer de pene'.Monografía de Post Graduación. Universidad Federal de Ceará..Brasil. 2010.
 - 7- Nicolai N, Henchí A: 'Retroperitoneal surgery in the treatment of cell germ tumors of the testis: retroperitoneal lymph node dissection.'. Urología Apr-May; 77 (2): 84-7. 2010.
 - 8- Galindo Vázquez O, Alvarez M: 'Aspectos psicológicos de las afectaciones sexuales en el paciente con cáncer testicular'.Rev. Mex. Urol. 2012..
 - 9- Tuinman M, Hoieskstra H: Sexual function, depressive symptoms and marital status in non-seminal testicular cancer patients'.Psychooncology Mar; 19(3) 238-47. 2010.
 - 10- Rosendal S, Kristensen E:'Sexual dysfunctions in men treated for testic ular cancer'. Dan Med Bull. 55 (4); 211-5, Nov. 2008.
 - 11- Van Basten J, Van Driel M:'Objetive and subjective effects of the treatment for testicular cancer on sexual function'. BJU Int.:84 (6);671-8, Oct. 1999.
 - 12- Rey Valzacchi G.'Cáncer de testículo e infertilidad; que debe conocer el Urólogo?. Revista Argentina de Urología 2012.
 - 13- Zippe C, Pahlajan G. 'Rehabilitación peneana tras la prostatectomía redical: papel de la intervención precoz y del tratamiento prolongado'. Urol. Clin. N. Am. 34 (2007) 601-618.
 - 15- Incrocci L, Madalinska J,'Sexual functioning in patients with localizad prostate cancer awaiting treatment'.J. Sex. Marital The.27 (4):3653-63 (2001).
- INDICACIONES ACTUALES DEL PET/TC EN UROLOGÍA

INDICACIONES ACTUALES DEL PET/TC EN UROLOGÍA

Dr. Guillermo Rabellino

GENERALIDADES

La tomografía por emisión de positrones (PET/TC), es un procedimiento diagnóstico que combina la información morfológica de la tomografía computada (TC) con actividad metabólica en los tejidos mediante su marcación con radioisótopos, permitiendo un análisis anátomo-funcional de la patología en estudio.

El radiotrazador a utilizarse debe cumplir con los objetivos de identificar el tumor local y los sitios de metástasis, ofrecer un correcto contraste entre el tejido tumoral y el tejido sano, con una fácil penetración en el tejido a estudiar y una baja absorción inespecífica. Debe tener una síntesis radiofarmacéutica simple y rápida con un período de semidesintegración suficiente para poderlo detectar en el tiempo de exploración.

Se conocen y utilizan múltiples radiotrazadores que reúnen algunas de estas características. Se destacan para la aplicación en la práctica urológica marcadores como:

1) 18F-fluorodesoxiglucosa: es el radiofármaco de mayor uso clínico debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Actúa como análogo de la glucosa y se concentra en los sitios de mayor actividad metabólica como son las células tumorales. Para la práctica urológica tiene la desventaja de tener una eliminación por vía urinaria.

2) 11C-colina: es un radiotrazador con afinidad por las células del cáncer de próstata y es el radiotrazador más utilizado en el estudio de esta patología, tiene la desventaja de tener un tiempo de semi desintegración corto. Por este motivo se encuentran en estudio y se están desarrollando nuevos marcadores con vida media mayor.

3) 11C-acetato: este es otro radiotrazador con resultados equivalentes en el estudio del cáncer de próstata.

PET/TC EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El rol del PET/TC en cáncer de próstata puede incluir: 1) diagnóstico, localización y caracterización del tumor primario primario, 2) estadificación locorregional y a distancia, 3) recaída bioquímica, 4) ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, 5) seguimiento, 6) pronóstico. Actualmente el PET/TC en el cáncer de próstata se estudia y utiliza para el diagnóstico inicial, la estadificación, detección del sitio de recaída bioquímica y valorar la respuesta al tratamiento.

Diagnóstico inicial

Actualmente con los radiotrazadores disponibles el PET/TC tiene poco que ofrecer al diagnóstico inicial de la enfermedad. La 18F-FDG no es útil en la detección del tumor primario y la 11C-colina y el 11C-acetato no permiten diferenciar con eficacia procesos benignos de malignos.

El valor más importante en la actualidad estaría en la detección de los pacientes con fuerte sospecha clínica y múltiples biopsias negativas

Estadificación

Hay pocos estudios como para dar una validez científica de calidad al papel real del PET/TC en la estadificación inicial del cáncer de próstata. La 18F-FDG no es de mayor utilidad ya que la mayoría de los tumores de próstata tienen baja avidéz por este radiotrazador. La evidencia disponible sugiere que los radiotrazadores 11C-colina y 11C-acetato pueden ser un método preciso para la estadificación preoperatoria, con resultados prometedores en la detección de afectación ganglionar.

Detección de Recaída Bioquímica

Es en este punto donde el PET/TC tiene su mayor aplicación en el cáncer de la próstata. El PET/TC detecta correctamente la localización del sitio de recaída bioquímica en el 47 al 54% de los pacientes, llegando en algunos estudios a informarse como del 80%.

Un resultado negativo para la detección del sitio de recaída con 11C-colina es un indicador de buen pronóstico ya que se asoció a valores estables del PSA durante más de un año de seguimiento. De todas maneras aún no hay evidencia científica como para hacer recomendaciones en este aspecto, pero los resultados son alentadores.

Un punto de discusión es cuando solicitar el estudio. La mayor sensibilidad se ha observado con una recaída del PSA por encima de 3ng/dL, pero en otros estudios no se ha observado esta asociación y la sensibilidad y especificidad es la misma independientemente del valor de la recaída. La velocidad del PSA y el PSA DT son valores que se están tomando en cuenta en los últimos estudios para mejorar la sensibilidad del PET. Se considera por el momento mucho más relevante en estos pacientes realizar el PET/TC basándose en una apropiada indicación clínica.

Bibliografía Consultada

- 1) La tomografía por emisión de positrones (PET) y PET-TC en riñón, vías urinarias y próstata: actualización. Actas urológicas españolas 2009; 33(1).11-23.
- 2) Prospective evaluation of 11-C colina positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Derooze CM, Oyen R, Ameye F, Bogaerts K, Haustermans K, Van Poppel H. Eur.Urol 2011 Jul; 60(1):125-130.
- 3) Choline PET and PET/TC in primary diagnosis and staging of prostate cancer. S, Schwarzenbock, M. Souvatoglu, B.J. Krause. Jnucl.med. 2012; 2(3); 318-330.
- 4) 11C-Choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT.Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, Ntreta M, Lodi F, Martorana G, Fanti S. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec 18.
- 5) Clinical Indications of 11C-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Relapse. Maria Picchio1, Paolo Castellucci. 2012; 2(3):313-317. Theranostics 2012.

6) Guidelines on Prostate Cancer. A.Heidenreich (chair), P.J. Bastian, J Bellmut, M. Bolla, S. Joniau, M.D.Mason, V. Matveev, N. Mottet, T.H. van der kwast, T. Weigel, F. Zattoni. 2013.

7) Campbell-walsh urología 10° edición.

PET/TC EN CÁNCER DE RIÑÓN

La principal dificultad en el estudio de paciente con carcinoma de células renales mediante la utilización del PET/TC pasa por el hecho de que el radiotrazador utilizado es la 18F-FDG que es eliminado por vía renal. Otro factor que dificulta la obtención e interpretación de los resultados es la relativamente baja actividad metabólica de los tumores renales. La hidratación y el empleo de diuréticos pueden evitar este factor de confusión.

En el diagnóstico inicial el PET/TC no muestra un rendimiento mayor que la TAC sola o la resonancia nuclear magnética (RNM). En algunos estudios se ha visto que puede tener un papel muy importante en la detección de masas ganglionares en el diagnóstico inicial.

Con el estudio de nuevos trazadores y con los nuevos equipos se deben aún realizar estudios que permitan hacer recomendaciones con respecto al diagnóstico inicial y sobre todo a la caracterización de lesiones pequeñas.

Quizás el mayor valor del PET/TC pueda estar en la valoración de masas residuales y de recidivas locales detectadas por otros métodos de imagen, ya que la caracterización de estas lesiones es de suma importancia en el tratamiento y el PET/TC puede ser una herramienta que ayude a la toma de decisiones en estos casos.

El papel más importante del PET/TC es la detección de metástasis a distancia donde se encuentra en algunos trabajos una sensibilidad de hasta el 100%.

El PET/TC es una valiosa herramienta en el diagnóstico y manejo del carcinoma de células renales. Ha demostrado ser equivalente a la TC en el diagnóstico primario y parece ser más eficaz en el monitoreo de la progresión de la enfermedad, tanto en la detección de metástasis como de recurrencia en la fosa renal. De todas maneras, si bien los resultados son prometedores, aún no existen estudios que permitan recomendar con nivel de evidencia la realización rutinaria para el estudio de masas residuales.

Bibliografía Consultada

1) Técnicas de imagen molecular para el carcinoma de células renales. Rodolfo Perini, MD, Daniel Pryma, MD, Chaitanya Divgi, MD*

2) 18F-FDG-PET/CT in potentially advanced renal cell carcinoma: a role in treatment decisions and prognosis estimation. Ferda J, Ferdova E, Hora M, Hes O, Finek J, Topolcan O, Kreuzberg B. Anticancer Res. 2013 Jun;33(6):2665-72

3) Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, et al. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. Clin Radiol 1997;52(7):510-5.

- 4) Ramdave S, ThomasGW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001;166(3):825–30
- 5) Campbell-walsh urología 10° edición.
- 6) Guidelines on renal cell carcinoma. B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, S. Debes-tiani, F. Hoffmann, M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi. 2013.

PET/TC EN CÁNCER DE TESTÍCULO

El papel del PET/TC en el cáncer de testículo se encuentra bien definido. Se utiliza para la valoración de las masas residuales del seminoma y es una herramienta para la toma de decisiones, si se requiere tratamiento complementario o seguimiento. La especificidad y sensibilidad para la valoración de masas residuales mayores a 3cm es de 100% y 80% respectivamente. Todos los pacientes con masas residuales de seminoma post quimioterapia mayores a 3cm deben evaluarse con PET/TC y aquellos en los que sea positivo deberían ir a tratamiento complementario. Las masas menores a 3cm o con PET/TC negativo irán a observación.

Los puntos de discusión son en los pacientes con Seminoma y masas residuales menores a 3cm. No hay una recomendación de hacer el estudio a estos pacientes ya que se ha visto que tienen una muy baja probabilidad de tener tumor viable en la lesión y estos pacientes deberían controlarse. El otro punto es en qué momento realizar el estudio. La inflamación y el tumor no viable que aún se encuentra en remisión pueden causar falsos positivos si el estudio es realizado poco tiempo después de terminada la quimioterapia. La recomendación es esperar un tiempo de por lo menos 6 semanas luego de completada la quimioterapia.

Su mayor fortaleza es su Valor Predictivo Negativo, lo que permite vigilar estos tumores Seminomatosos con seguridad, su mayor debilidad son los Falsos Positivos, que implica un número innecesario de linfadenectomías en pacientes que no las necesitarían.

En el tumor de células germinales No Seminomatoso no está indicado el estudio mediante PET/TC.

Bibliografía Consultada

- 1) De Santis M, Beecher A, Bokeymeyer C, et al. 2_18 Fluoro-deoxi-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPECT trial. J Clin Oncol 2004; 22:1034-9.

PET/TC EN CÁNCER DE VEJIGA

Debido a la excreción urinaria del radiotrazador 18F-FDG la interpretación de las imágenes obtenidas con el PET es difícil.

Uno de los puntos en los que más se ha hecho hincapié en el papel del PET/TC es en la estadi-

ficación preoperatoria de los pacientes con cáncer de vejiga ya que con los estudios imagenológicos con los que se cuenta hasta el momento no se ha logrado una buena especificidad ni sensibilidad en este aspecto.

Bachor et al. realizaron un estudio con PET con 18F-FDG en 64 pacientes con cáncer de vejiga músculo invasor como valoración preoperatoria, encontrando una sensibilidad de 67%, una especificidad del 86% y una exactitud diagnóstica del 80% lo cual es superior a cualquiera de las obtenidas con los métodos convencionales de imagen.

Otro estudio de Goodfellow H. et al. en 233 pacientes mostró un leve incremento en los porcentajes de especificidad y sensibilidad a favor del PET/TC pero no de valor significativo como para hacer recomendaciones para su uso rutinario en la detección de metástasis ganglionares.

Si bien aún no existen recomendaciones en cuanto al uso de PET/TC para la estadificación del cáncer de vejiga músculo invasor, múltiples estudios muestran que potencialmente puede tener un papel en la práctica clínica en este aspecto.

Bibliografía Consultada

- 1) Role of FDG PET-TC in the staging of bladder cancer. Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes s, Dasgupta P, O'Brien T, Khan MS. BJU 2013 dec. 16
- 2) Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. J.A. Witjes, E. Comperat, N.C. Cowan, M de Santis, G. Gakmis. 2013.
- 3) Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. Lymph node staging for urinary bladder carcinoma with positron emission tomography. Urologe A. 1999;38(1):46-50.
- 4) Impact of (18) F-Fluorodeoxyglucose (FDG)- positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle.

PET/TC EN CÁNCER DE PENE

El carcinoma escamoso ha mostrado una aceptable afinidad por el radiotrazador 18F- FDG. Algunos estudios pequeños han demostrado que la combinación PET/TC tiene una sensibilidad y especificidad de hasta el 75% para detectar tumores peneanos primarios.

El PET/TC ha demostrado tener una especificidad y sensibilidad del 100% y 90% respectivamente para la detección de metástasis ganglionares inguinales, teniendo su mayor rendimiento cuando estas son palpables. No se han demostrado beneficios en la detección de ganglios en los pacientes que no tienen ganglios palpables.

También se ha demostrada una alta sensibilidad y especificidad de la PET/TC en la detección de metástasis a distancia en el cáncer de pene.

La PET/TC está indicada en el estudio del cáncer de pene en los pacientes con ganglios inguinales metastásicos para la detección de linfonodos tanto pélvicos como inguinales.

Si existe la sospecha de metástasis a distancia en el cáncer de pene de células escamosas se debería solicitar una PET/TC para el diagnóstico, ya que esta ha demostrado mejores resultados que las otras técnicas por imagen.

Bibliografía Consultada

- 1) Scanning with 18F-FDG_PET/TC for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. Graffland NM, Leijte JA, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Teerstra HJ, Horenblas S. Eur. Urol. 2009 Aug;56(2):339-45.
- 2) Current and further strategies in the diagnosis and management of penile cancer. Samuel M. Lawindy, Alejandro R. Rodriguez, Simon Horenblas. Adv Urol. 2011; 2011: 593751.
- 3) Guidelines of penile cáncer. G.Pizzocaro, F. Algalaba, E. Solsona, S. Tana, H van der Poel, S. Horenblas. 2013
- 4) Campbell-walsh urología 10° edición.

ISBN 978-9974-99-665-6



9 789974 996656