

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

**Asociación Argentina de Oncología Clínica
Asociación Médica Argentina
Federación Argentina de Urología
Instituto de Oncología Angel H. Roffo
Sociedad Argentina de Cancerología
Sociedad Argentina de Patología
Sociedad Argentina de Radiología
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica
Sociedad Argentina de Urología**

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

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, las entidades participantes avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por todos los profesionales que se encuentran comprometidos en el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Próstata.

Está previsto que las entidades participantes del Consenso realicen en forma periódica una revisión de lo acordado a fin de incorporar los permanentes avances que se producen en ese campo específico de la Medicina.

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

2014

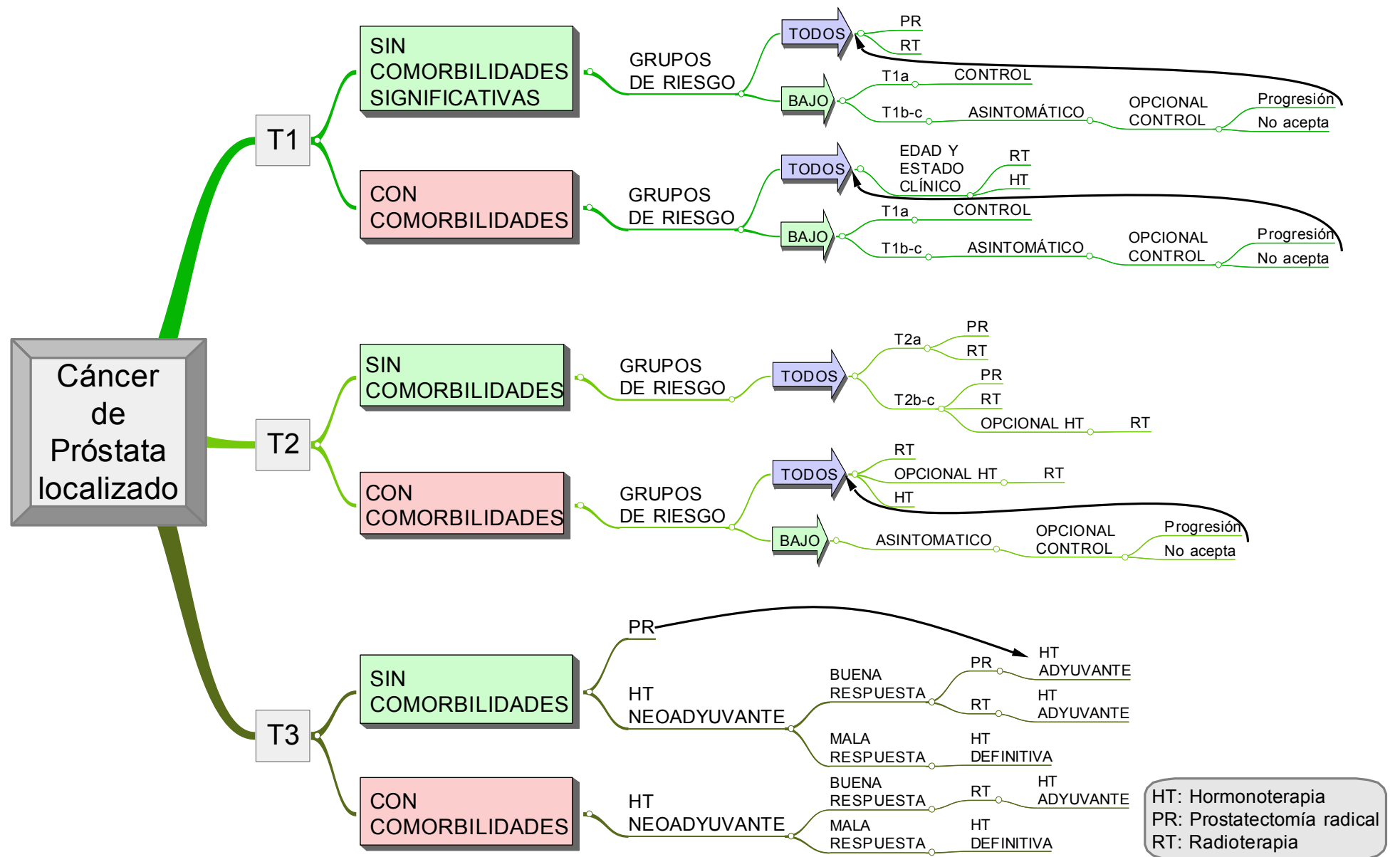
Dedicado a la memoria del Dr. Rubén Ronchetti



CÁNCER DE PRÓSTATA

CAPÍTULO	TEMA	PÁGINA
	Índice	3
	Diagrama de Opciones Terapéuticas	4
01	DIAGNÓSTICO	5
	Diagrama	9
02	ESTADIFICACIÓN	10
	Diagrama	11
03	CLASIFICACIÓN TNM	12
	Diagrama	13
04	TRATAMIENTO	
	Estadío T1. Sin comorbilidades significativas	14
	Diagrama	15
05	Estadío T2. Con comorbilidades significativas	16
	Diagrama	17
06	Estadío T2. Sin comorbilidades significativas	18
	Diagrama	19
07	Estadío T2. Con comorbilidades significativas	20
	Diagrama	21
08	ESTADÍO T3	22
	Diagrama	23
09	CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO	
	TRATAMIENTO SISTÉMICO	24
	Diagrama	27
10	ANEXO DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES	28
	Diagrama	32
11	ANEXO PATOLOGÍA	33
	Diagrama	36
12	ANEXO RADIOTERAPIA	37
	Diagrama	39
13	TRATAMIENTO HORMONAL. Indicaciones	40
	Diagrama	41
14	TRATAMIENTO SISTÉMICO. Indicaciones	42
	Diagrama	43

OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN COMORBILIDADES Y GRUPOS DE RIESGO



01 CÁNCER DE PRÓSTATA DIAGNÓSTICO

En base a los estudios de detección sistemática organizada poblacional (screening) de cáncer de próstata, ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, 163.243 pacientes), PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian trial, 76.693 pacientes) y los estudios USPSTF (US Preventive Services Task Force), Stokholm, Norrkoping, Quebec, Goteborg, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

Se denomina screening a la detección presintomática del cáncer de próstata en pacientes que de otra manera no hubieran tenido ningún motivo para realizar una consulta médica.

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

No se recomienda el examen de detección temprana del cáncer de próstata (screening) poblacional organizado mediante PSA en los pacientes asintomáticos, por la posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento consecuente. Sobrediagnóstico se define como la detección de un cáncer de próstata que hubiera sido indetectable durante la vida del paciente en ausencia de screening. La posibilidad de sobrediagnóstico mediante el screening se estima entre 23 y 42 % en EE. UU. La intención de limitar el screening, de organizado y poblacional a oportunista e individualizado, no es eliminarlo, sino disminuir los riesgos de su uso.

De cada 1000 pacientes en los cuales se realizó la detección, en 96 se diagnosticó cáncer de próstata y 4 fallecieron (0.037x1000).

De cada 1000 pacientes en los cuales no se realizó la detección, en 60 se diagnosticó cáncer de próstata y 5 fallecieron (0.042x1000).

Esto significa una mortalidad un 20% menor en los pacientes que han realizado la detección.

La detección temprana del cáncer de próstata mediante el examen urológico (tacto rectal) y análisis de PSA conlleva el beneficio de poder realizar un tratamiento también temprano y potencialmente curativo, pero la secuencia diagnóstica, con biopsia prostática para certificar el diagnóstico y las terapéuticas radicales subsiguientes (prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia), tienen riesgos significativos y secuelas que afectan la calidad de vida.

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

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

[1] Todos los pacientes SINTOMÁTICOS deben ser estudiados¹.

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

[2] De todos los pacientes ASINTOMÁTICOS que concurran a la consulta solicitando ser estudiados, [4] aquellos de 40 a 55 años con antecedentes familiares de riesgo (consanguíneos con cáncer de próstata), [5] los de 55 a 69 años y [6] los mayores de 70 años sin comorbilidades² significativas que limiten su expectativa de vida, [8] serán instruidos por el especialista sobre los riesgos y beneficios de realizar estudios de detección temprana del cáncer de próstata, con la finalidad de poder tomar una decisión compartida e informada médico-paciente (nivel de evidencia B). [3] No se recomienda la detección en los pacientes menores de 55 años de edad (nivel de evidencia C), por considerar que los riesgos superan a los beneficios, aunque existen algunas evidencias de que obtener un PSA basal tiene un alto valor predictivo en el futuro. [7] No se recomienda la detección en los pacientes mayores de 70 años (nivel de evidencia C) que no superen los 10 años de expectativa de vida por comorbilidades severas, por ser más perjudicial que beneficiosa. [6] Con una expectativa de vida superior, se les planteará los pro y los contra de la detección para llegar a una decisión informada. A todos los pacientes que una vez adecuadamente informados soliciten la evaluación urológica, se les realizará [9] un tacto digital rectal y la determinación del PSA.

TACTO RECTAL REALIZADO POR EL URÓLOGO

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

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

[13] Si el TACTO RECTAL es NO SOSPECHOSO de neoplasia, [14] el curso a seguir depende del VALOR DEL PSA ajustado por EDAD, VELOCIDAD y VOLUMEN.

PSA

El valor de corte para la sospecha de un cáncer de próstata ha sido de 4 ng/ml de manera estándar. Valores de corte de 2.5 a 4 tienen un 80% de falsos positivos. El PSA tiene variaciones fisiológicas de hasta un 20% y otras por edad, raza, BMI (Body Mass Index) y volumen prostático. Sin embargo, de cada 1.000 pacientes 100 a 120 (10-12%) presentan un PSA elevado y el 90% de ellos será biopsiado (según el valor de corte utilizado en estos estudios, de 3 o 4 ng/ml) y de aquellos con biopsia positiva una mayoría será tratado (posibilidad de sobrediagnóstico y sobretratamiento). Pacientes con valores de PSA basal de 1 ng/ml o menor, seguidos durante 25 años, tienen una incidencia de metástasis del 0.5% y una mortalidad del 0.2%.

Como elemento para facilitar al paciente la comprensión del tema, la ASCO (American Society of Clinical Oncology) tiene un instrumento de ayuda (AID) donde plantea las siguientes observaciones: Deben sopesarse los beneficios frente a los riesgos de la detección, que puede tener un profundo impacto en la vida del paciente.

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

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

Muchos estudios de PSA son normales y algunos elevados son falsos positivos.

² Índice de comorbilidades de Charlson

Un PSA elevado no significa necesariamente la existencia de un cáncer de próstata, pudiendo estar elevado por otras razones.

Cuanto más alto es el PSA mayor es el riesgo de cáncer de próstata. Cuanto más bajo es el PSA, menor es el riesgo de cáncer de próstata, pero no lo descarta. En realidad no hay ninguna cifra de PSA que garantice la ausencia de cáncer de próstata.

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

[15] Si el PSA es igual o menor a 1 ng/ml, [16] se considera que el paciente puede ser CONTROLADO CADA 2 AÑOS con Tacto Rectal y PSA.

Si [17] el PSA se encuentra entre 1 y 4 ng/ml, [18] el paciente es CONTROLADO ANUALMENTE con Tacto Rectal y PSA.

[19] Si el PSA se encuentra ENTRE 4 y 10 ng/ml, [20] se recomienda obtener el ÍNDICE DE PSA (PSA libre sobre PSA total x 100), a fin de disminuir la indicación de biopsias.

[21] Si el índice es IGUAL o MAYOR a 18%, [22] es conveniente que el paciente sea CONTROLADO cada 6 meses con Tacto Rectal y PSA.

Existen 3 posibilidades ante un PSA elevado:

- No hacer nada. Si posteriormente se detecta un cáncer de próstata, este puede ser de lento desarrollo y no ocasionar problemas, especialmente en personas de edad avanzada o con comorbilidades significativas. O puede ser un cáncer más agresivo y causar importantes problemas de salud. Algunos tumores pueden ocasionar también serios problemas y aún la muerte, a pesar de ser detectados y tratados tempranamente.
- Repetir el PSA. Si baja, es un buen signo, si no, sigue en la misma situación.
- Realizar la biopsia prostática.

BIOPSIA PROSTÁTICA

En realidad, no hay ningún valor de PSA que nos indique con certeza la necesidad de realizar una biopsia de próstata. El valor predictivo positivo de una biopsia indicada por un PSA elevado es bajo, menor al 30%.

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

El riesgo de la biopsia es la identificación de un cáncer de próstata de bajo riesgo, que probablemente no ocasione problemas de salud durante todo el curso de la vida. No todos los cánceres de bajo riesgo deben ser automáticamente tratados y la vigilancia activa puede ser una opción razonable, aunque su valor definitivo aún no ha sido demostrado. La biopsia de próstata es un procedimiento generalmente seguro, pero puede ocasionar fiebre e infección severa con hospitalización en algunos pacientes, sangrado en la orina y esperma o dificultad miccional. Por estas razones, los riesgos de sobrediagnóstico y sobretratamiento y los propios del procedimiento, es que se recomienda en los pacientes mayores de 70 años utilizar valores más altos (10 ng/ml) como disparadores de la indicación de biopsia.

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

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

[10] Si el TACTO RECTAL es SOSPECHOSO de neoplasia, [11] [12] cualquiera sea el valor del PSA se debe realizar,

[24] una BIOPSIA PROSTÁTICA Transrectal ECODIRIGIDA y RANDOMIZADA, recomendándose no realizar menos de 12 TOMAS.

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

[27] Si el resultado de la biopsia es SOSPECHOSO de neoplasia, ASAP (Proliferación microacinar atípica), PIN (Neoplasia intraepitelial) de alto grado multifocal, se recomienda realizar una NUEVA BIOPSIA a los 3 meses.

[29] Si el resultado de la biopsia es NEGATIVO, [22] el paciente es CONTROLADO cada 6 meses con TR y PSA.

Ante una **primer biopsia** negativa, con no menos de 12 tomas, y si el PSA continúa elevado o el TR es sospechoso, se indicará una segunda biopsia, a los 6 meses. Esta **segunda biopsia**, a criterio del urólogo, podrá ser a saturación (24 a 28 tomas).

Si esta segunda biopsia es negativa y si el PSA continúa elevado o el TR es sospechoso, se indicará una **tercera biopsia**, a los 6 meses. Esta tercera biopsia debería ser a saturación (24 a 28 tomas) y de ser factible, orientada por resonancia magnética (RM) con Espectroscopia por RM (ERM) (Anexo diagnóstico por imágenes, pág. 26).

ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

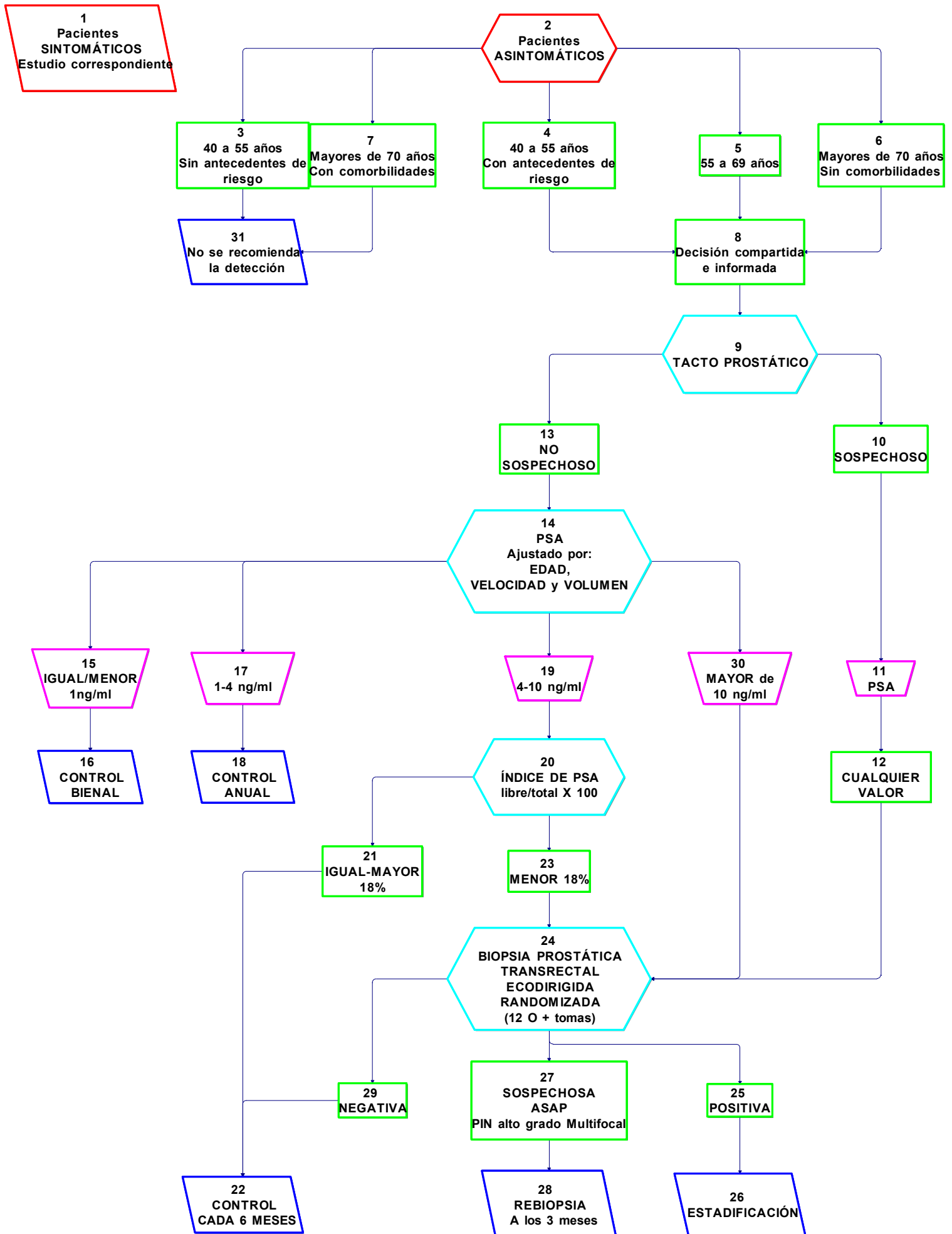
Ante una biopsia positiva, y luego de la estadificación para determinar la condición de cáncer localizado, se enfrentarán nuevas decisiones por parte del médico y del paciente:

- Tratamiento radical, que puede salvar la vida en algunos casos.
- Tratamiento innecesario, por tratarse de un cáncer de bajo riesgo que nunca comprometerá la vida, y sus consecuencias negativas (sobrediagnóstico y sobretratamiento), por lo que se recomienda no atar automáticamente el tratamiento inmediato al diagnóstico de cáncer de próstata, sin analizar previamente los beneficios y riesgos para cada caso en particular.
- Recaída del cáncer y progresión a pesar del tratamiento.

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

- La edad del paciente y sus preferencias, el PSA basal y las comorbilidades serias que puedan afectar su expectativa de vida.
- Lograr obtener una decisión compartida e informada médico-paciente, en conocimiento de los riesgos y beneficios de los estudios de detección del cáncer de próstata.
- Prolongar los plazos de detección a fin de disminuir los falsos positivos y el riesgo de indicar biopsias innecesarias.
- Disminuir la indicación de las biopsias, identificando los casos particulares para elegir la cifra de PSA disparadora de la decisión.
- Desconectar el diagnóstico de cáncer de próstata del tratamiento inmediato en los casos de bajo riesgo, especialmente en pacientes mayores y/o con comorbilidades significativas.
- Posibilidad de observación en ese grupo de pacientes.

01
CÁNCER DE PRÓSTATA
DIAGNÓSTICO



02
CÁNCER DE PRÓSTATA
ESTADIFICACIÓN

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

[3] **Tumor primario (T):**

Mediante el **EXAMEN DIGITAL RECTAL (TR)**, **ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL (EPTR)** y opcionalmente por imágenes de **RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)** o la combinación de **RM** y **Espectroscopía (ERM)** (**Anexo Diagnóstico por Imágenes**)¹.

[4] **Ganglios (N):**

Mediante la **TOMOGRAFÍA Axial Computada (TC)** de abdomen y pelvis con contraste.

[5] **Metástasis (M):**

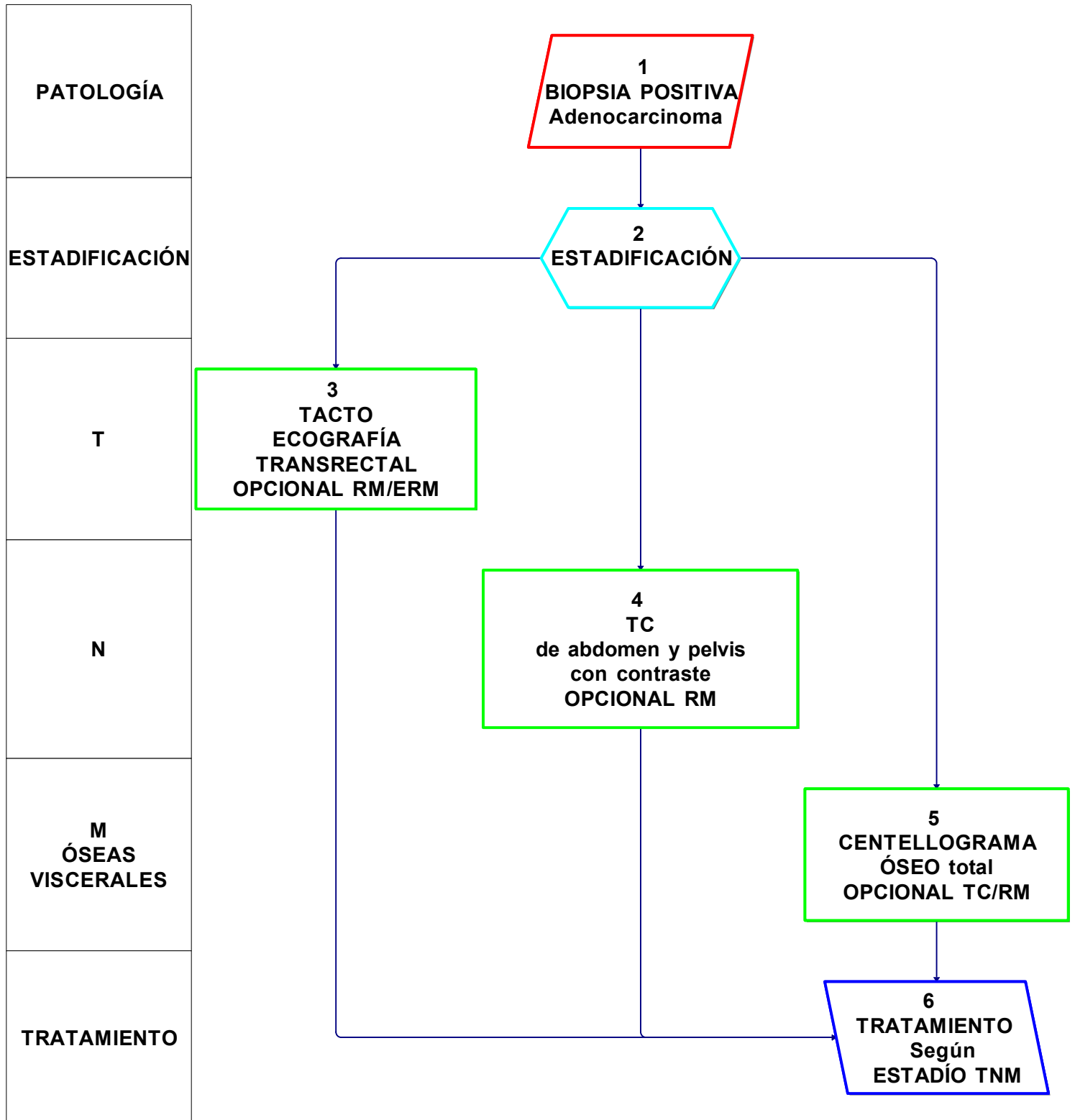
Óseas, mediante un **CENTELLOGRAMA ÓSEO TOTAL**. Opcionalmente **TC**, para el diagnóstico diferencial entre lesiones óseas benignas y malignas o **RM** para el diagnóstico de metástasis en la médula ósea.

Viscerales, mediante **TC** u opcionalmente **RM**.

[6] Estudios con los que se completa la determinación del **ESTADÍO TNM** y de acuerdo a este se indica el **TRATAMIENTO CORRESPONDIENTE**.

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

02
CÁNCER DE PRÓSTATA
ESTADIFICACIÓN



03
CÁNCER DE PRÓSTATA
ESTADIFICACIÓN
CLASIFICACIÓN TNM 2010

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

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

Ganglios linfáticos regionales (N)

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

Metástasis a distancia (M)³

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

Grado histopatológico (G) en la pieza operatoria

- GX: El grado no puede evaluarse
- G1: Bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4)
- G2: Diferenciado moderadamente (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6)
- G3–4: Diferenciado precariamente o no diferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10)

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

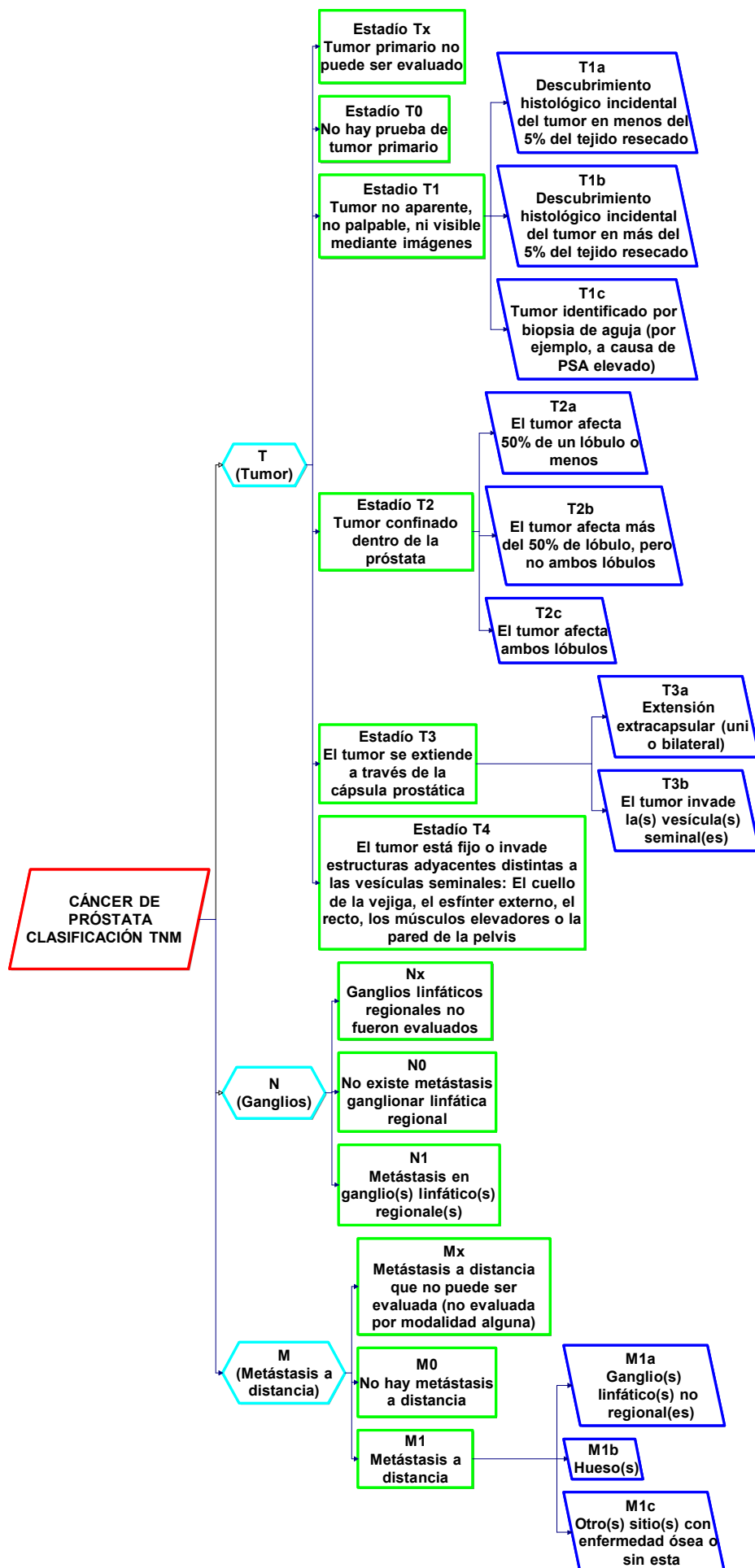
² Invasión al ápice prostático o a la cápsula prostática (pero no más allá), no está clasificada como T3, pero sí como T2.

³ Cuando está presente más de un lugar de metástasis, se usa la categoría más adelantada (M1c).

CÁNCER DE PRÓSTATA CLASIFICACIÓN TNM

American Joint Committee on Cancer.:

AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-468-316



04
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a las **COMORBILIDADES** del paciente, estimadas por patologías asociadas y por la edad, y según el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenezca, se considera:

[1] ESTADÍO T1, SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS que afecten la expectativa de vida:

[2] En el ESTADÍO T1a, [3] Se realiza solamente CONTROL cada 6 meses con tacto rectal y PSA.

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

GRUPO DE RIESGO	TNM	SCORE DE GLEASON	PSA
Bajo	T1a-T2c N0 M0	≤ 6	< 10
Intermedio	T2b N0 M0	7	10-20
Alto	T2c N0 M0	> 7	> 20

[6] [16] TODOS LOS GRUPOS DE RIESGO:

[17] Se realizará **PROSTATECTOMÍA RADICAL o RADIOTERAPIA**, ya sea EXTERNA ≥ a 7600 cGy (centigray) [tridimensional conformada (3D), intensidad modulada (IMRT), guiada por imágenes (IGRT)] o INTERSTICIAL (braquiterapia).

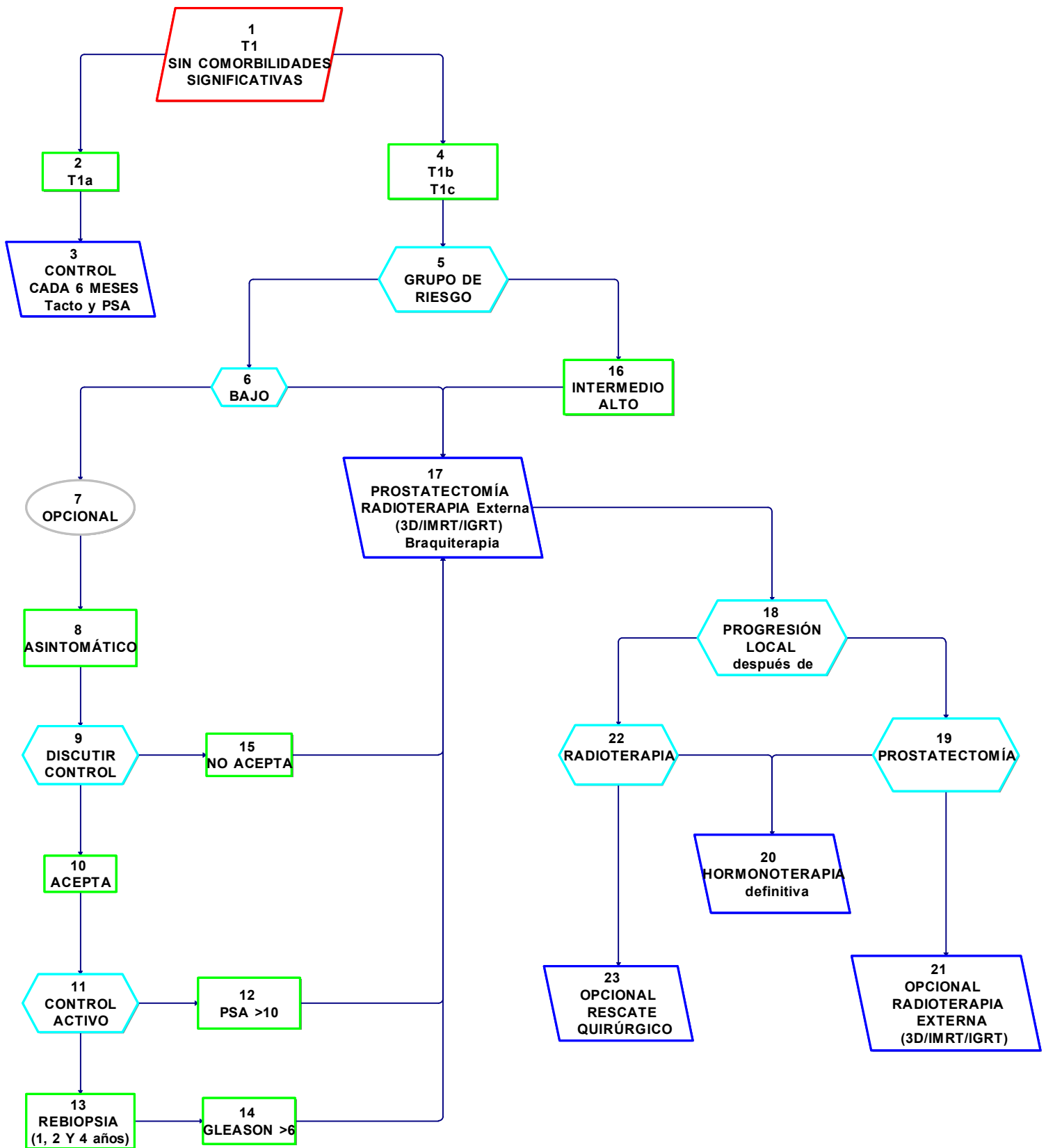
[6] GRUPO DE RIESGO BAJO:

[7] **OPCIONALMENTE**, si el paciente se encuentra [8] **ASINTOMÁTICO** en lo referente a su enfermedad prostática, [9] se DISCUTE con el mismo la posibilidad de **CONTROL** sin tratamiento. [10] Si el paciente **ACEPTA** el control, [11] queda en **CONTROL ACTIVO**, pudiendo diferirse el tratamiento inicial hasta que [12] el PSA supere los 10 ng/ml o [13] en las **REBIOPSIAS** prostáticas realizadas al año, a los 2 y a los 4 años, [14] el **SCORE** de **GLEASON** sea mayor a 6, al igual que [15] si al paciente **NO ACEPTA** el control, [17] se realizará **PROSTATECTOMÍA RADICAL o RADIOTERAPIA**, ya sea EXTERNA (3D/IMRT/IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia).

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

[19] Después de la **PROSTATECTOMÍA RADICAL**, se indicará [20] **HORMONOTERAPIA** definitiva. [21] **OPCIONALMENTE**, podrá indicarse **RADIOTERAPIA EXTERNA** (3D/IMRT/IGRT). [22] Después de la **RADIOTERAPIA**, se indicará [20] **HORMONOTERAPIA** definitiva. [23] **OPCIONALMENTE**, podrá evaluarse el **RESCATE QUIRÚRGICO** (prostatectomía radical).

04
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



05
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a las **COMORBILIDADES** del paciente, estimadas por patologías asociadas y por la edad, y según el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenezca, se considera:

[1] ESTADÍO T1, CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS que puedan afectar la expectativa de vida.

[2] En el ESTADÍO T1a, [3] se realiza solamente CONTROL cada 6 meses con tacto rectal y PSA.

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

GRUPO DE RIESGO	TNM	SCORE DE GLEASON	PSA
Bajo	T1a-T2c N0 M0	≤ 6	< 10
Intermedio	T2b N0 M0	7	10-20
Alto	T2c N0 M0	> 7	> 20

[6] [17] TODOS LOS GRUPOS DE RIESGO:

[14] Se realizará **TRATAMIENTO TENIENDO EN CUENTA LA EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, optando por la HORMONOTERAPIA DEFINITIVA o la RADIOTERAPIA ya sea EXTERNA (3D/IMRT/IGRT), o INTERSTICIAL (braquiterapia).

[6] GRUPO DE RIESGO BAJO:

[7] **OPCIONALMENTE**, si el paciente se encuentra [8] **ASINTOMÁTICO** en lo referente a su enfermedad prostática, [9] podrá DISCUTIRSE con el mismo la posibilidad de **CONTROL** sin tratamiento. [10] Si el paciente **ACEPTA** el control, [11] queda en CONTROL ACTIVO, pudiendo diferirse el tratamiento inicial hasta [12] la aparición de SÍNTOMAS, en cuyo caso, al igual que si el paciente [13] **NO ACEPTA** el control, [14] se realizará **TRATAMIENTO TENIENDO EN CUENTA LA EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, según fuera descrito para todos los grupos de riesgo (pág. 14-15).

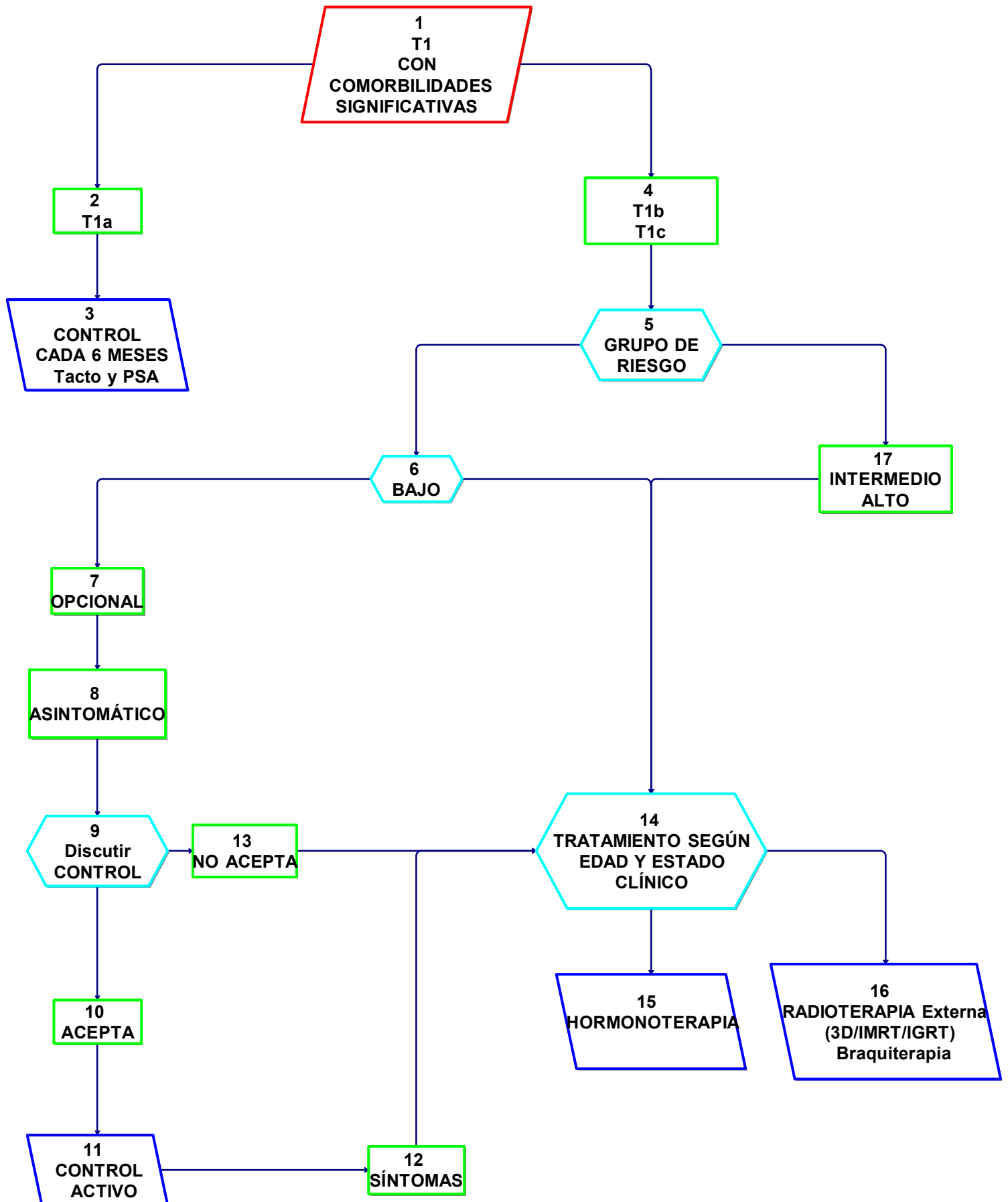
Si existiera PROGRESIÓN LOCAL:

Después de la PROSTATECTOMÍA RADICAL, se indicará HORMONOTERAPIA definitiva.

OPCIONALMENTE, podrá indicarse RADIOTERAPIA EXTERNA (3D/IMRT/IGRT).

Después de la RADIOTERAPIA, se indicará HORMONOTERAPIA definitiva.

05
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T1
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



06
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a las **COMORBILIDADES** del paciente, estimadas por patologías asociadas y por la edad, se considera:

[1] **ESTADÍO T2, SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que puedan afectar la expectativa de vida.

[2] En el **ESTADÍO T2a**, [5] se indica la **PROSTATECTOMÍA RADICAL** o **RADIOTERAPIA**, ya sea EXTERNA (3D/IMRT/IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia).

[3] En los **ESTADÍOS T2b y T2c**, [5] se indica la **PROSTATECTOMÍA RADICAL** o **RADIOTERAPIA**, ya sea EXTERNA (3D/IMRT/IGRT) o INTERSTICIAL (braquiterapia).

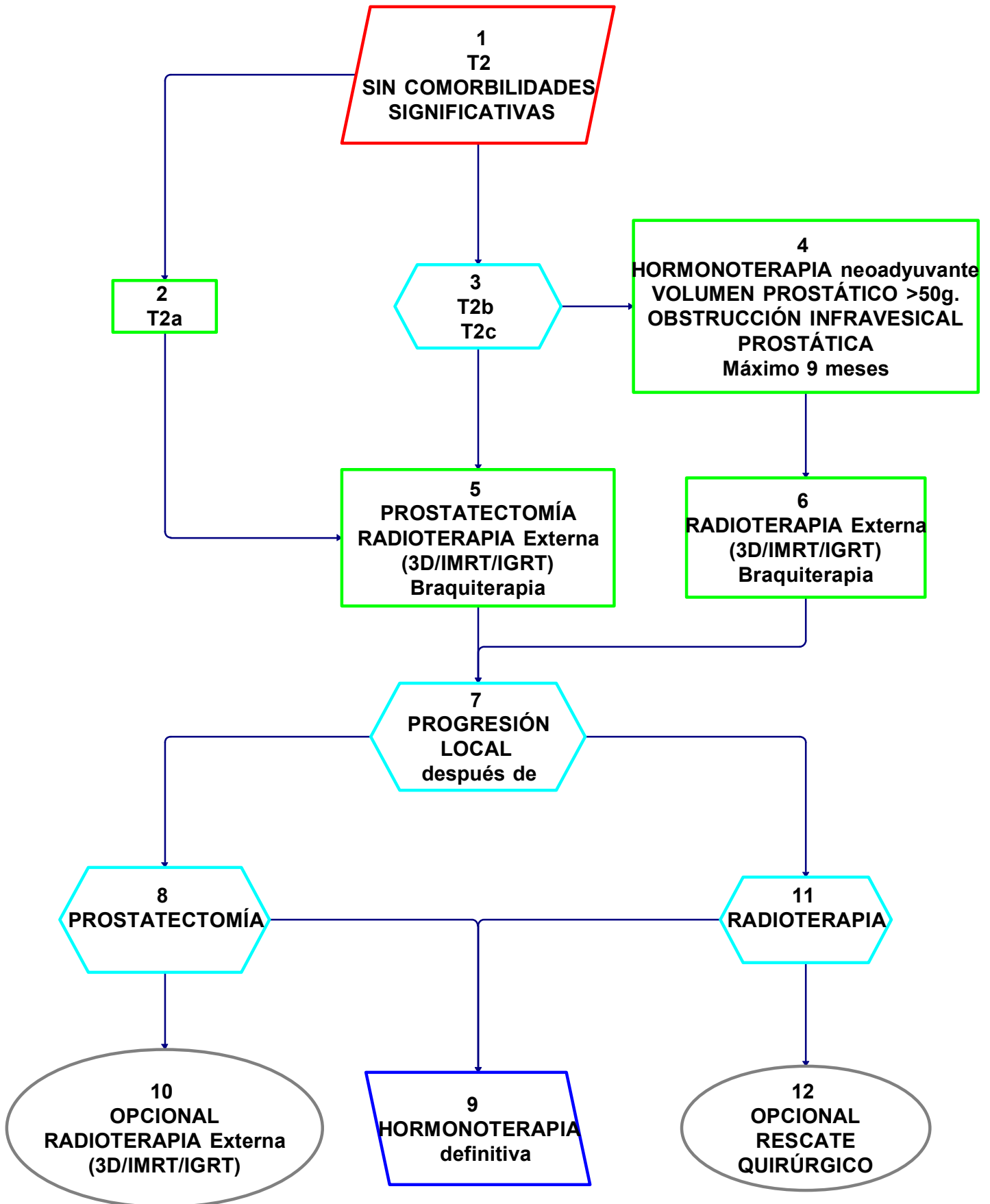
[4] **OPCIONALMENTE**, puede indicarse **HORMONOTERAPIA** neoadyuvante [6] **ANTES DE LA RADIOTERAPIA**, si el VOLUMEN PROSTÁTICO FUERA MAYOR DE 50 gramos o si el paciente presentara un cuadro de OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL de origen PROSTÁTICO, por un período máximo de 9 meses. **NO SE RECOMIENDA** la hormonoterapia **PREVIA A LA PROSTATECTOMÍA RADICAL**.

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

[8] **Después de la PROSTATECTOMÍA RADICAL**, se indicará [9] **HORMONOTERAPIA** definitiva. [10] **OPCIONALMENTE**, podrá indicarse **RADIOTERAPIA** externa [3D/IMRT/IGRT]. [11] **Después de**

RADIOTERAPIA, se indicará [9] **HORMONOTERAPIA** definitiva. [12] **OPCIONALMENTE**, podrá realizarse el **RESCATE QUIRÚRGICO** (prostatectomía radical).

06
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
SIN COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



07
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS

De acuerdo a las **COMORBILIDADES** del paciente, estimadas por patologías asociadas y por la edad y según el **GRUPO DE RIESGO** al que pertenezca, se considera:

[1] **ESTADÍO T2, CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS** que puedan afectar la expectativa de vida.

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

GRUPO DE RIESGO	TNM	SCORE DE GLEASON	PSA
Bajo	T1a-T2c N0 M0	≤ 6	< 10
Intermedio	T2b N0 M0	7	10-20
Alto	T2c N0 M0	> 7	> 20

[4] [16] **TODOS LOS GRUPOS DE RIESGO**:

[12] Se realizará **TRATAMIENTO TENIENDO EN CUENTA LA EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, pudiendo optar por [13] la **RADIOTERAPIA**, ya sea **EXTERNA (3D/IMRT/IGRT)** o **INTERSTICIAL (braquiterapia)**, [14] **CON HORMONOTERAPIA OPCIONAL** neoadyuvante si el **VOLUMEN PROSTÁTICO** FUERA MAYOR DE 50 gramos, o si el paciente presentara un cuadro de **OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL DE ORIGEN PROSTÁTICO**, por un período máximo de 9 meses u optar por [15] la **HORMONOTERAPIA definitiva**.

[4] **GRUPO DE RIESGO BAJO**:

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

[8] Si el paciente **ACEPTA** el **CONTROL**, [9] queda en **CONTROL ACTIVO**, PUDIENDO diferirse el tratamiento inicial hasta [10] la aparición de **SÍNTOMAS**, en cuyo caso, al igual que si el paciente [11] **NO ACEPTA el CONTROL**, [12] se realizará **TRATAMIENTO TENIENDO EN CUENTA EDAD y ESTADO CLÍNICO** del paciente, tal como fuera descrito previamente para todos los grupos de riesgo (pág. 14-15).

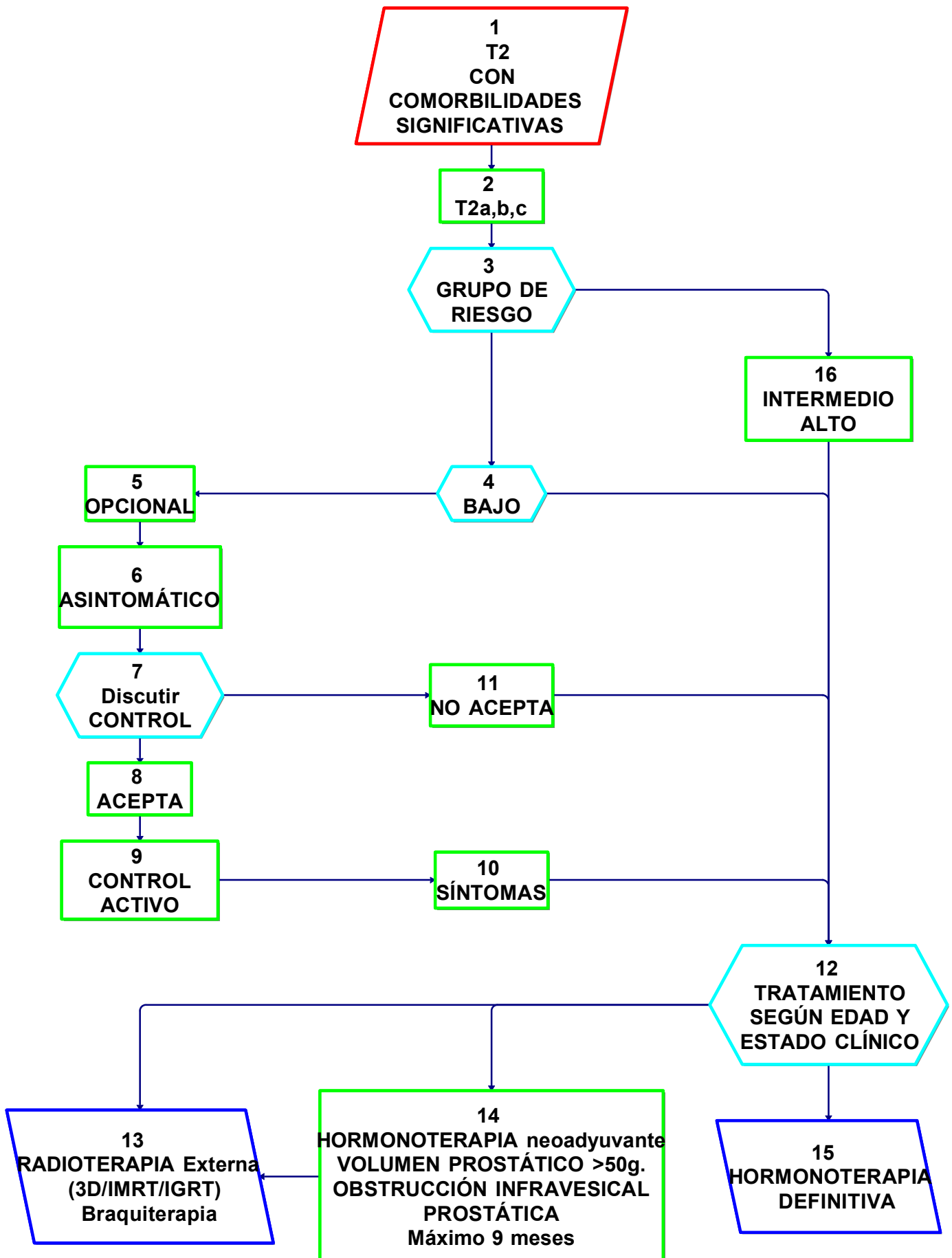
Si existiera PROGRESIÓN LOCAL:

Después de la PROSTATECTOMÍA RADICAL, se indicará **HORMONOTERAPIA definitiva**.

OPCIONALMENTE, podrá indicarse **RADIOTERAPIA EXTERNA (3D/IMRT/IGRT)**.

Después de la RADIOTERAPIA, se indicará **HORMONOTERAPIA definitiva**.

07
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T2
CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS



08
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T3

[1] ESTADÍO T3.

Según la COMORBILIDAD del paciente, estimada por patologías asociadas y por la edad, se considera:

[2] Sin COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS que afecten la expectativa de vida, puede optarse en CASOS SELECTOS por la **PROSTATECTOMÍA RADICAL** [3] o [4] REALIZAR HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE durante un período máximo de 9 meses a criterio del especialista.

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

[6] Si hay **BUENA RESPUESTA LOCAL**, se indicará [7] RADIOTERAPIA EXTERNA (3D/IMRT/IGRT). [3] Aunque no se recomienda después de la hormonoterapia, en CASOS SELECTOS podrá optarse por la PROSTATECTOMÍA RADICAL.

[8] DESPUÉS DE LA PROSTATECTOMÍA O DE LA RADIOTERAPIA, se continuará con **HORMONOTERAPIA ADYUVANTE** durante un período de hasta 36 meses.

[9] Si la **RESPUESTA LOCAL** fuera **INSUFICIENTE** como para considerar un tratamiento con intención curativa (prostatectomía o radioterapia), [10] se indica HORMONOTERAPIA DEFINITIVA. [11] Si hubiera **PROGRESIÓN LOCAL SINTOMÁTICA**, [12] puede indicarse RADIOTERAPIA PALIATIVA PROSTÁTICA.

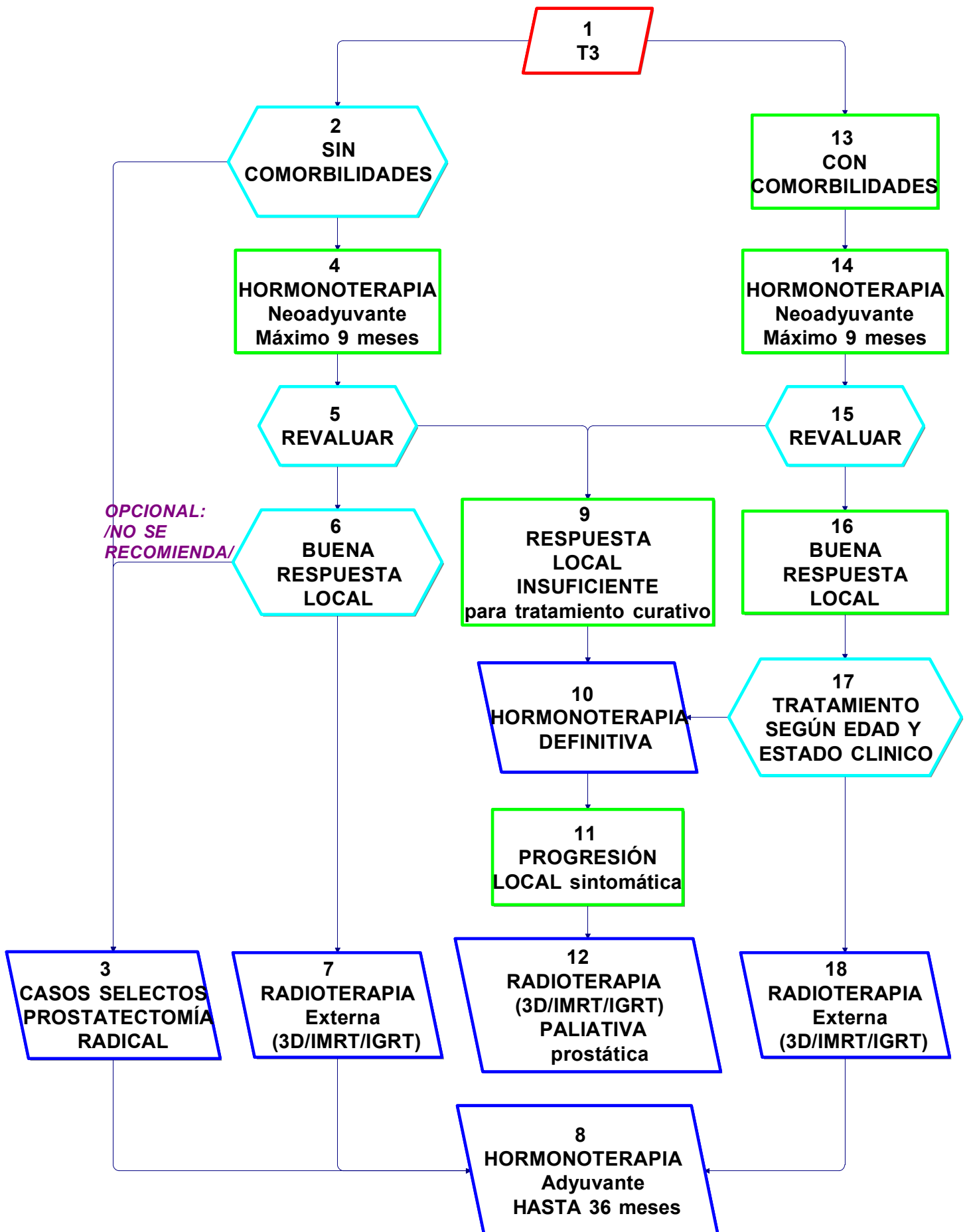
[13] CON COMORBILIDADES SIGNIFICATIVAS que puedan afectar la expectativa de vida, [14] también se indicará HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE durante un período máximo de 9 meses.

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

[16] Si hay **BUENA RESPUESTA LOCAL**, [17] según el ESTADO CLÍNICO Y EDAD del paciente, se optará por [10] continuar con HORMONOTERAPIA DEFINITIVA o [18] indicar RADIOTERAPIA EXTERNA (3D/IMRT/IGRT).

[8] DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA, se continuará con **HORMONOTERAPIA ADYUVANTE** durante un período de hasta 36 meses. [9] Si la **RESPUESTA LOCAL** fuera **INSUFICIENTE** como para considerar un tratamiento con intención curativa (radioterapia), [10] se continúa con HORMONOTERAPIA DEFINITIVA. [11] Si hubiera PROGRESIÓN LOCAL SINTOMÁTICA, [12] puede indicarse RADIOTERAPIA PALIATIVA PROSTÁTICA.

08
CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO
ESTADÍO T3



CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO TRATAMIENTO SISTÉMICO

A) PACIENTE SENSIBLE A LA HORMONOTERAPIA (sensible a la castración)

- ANÁLOGOS LHRH CON O SIN ANTIANDRÓGENOS O BIEN ANTAGONISTAS LHRH

1) TRATAMIENTO INICIAL

Con respecto al tipo de tratamiento antiandrogénico inicial, si bien es de uso corriente el llamado “**bloqueo androgénico completo**” (asociación de análogo LHRH¹ más antiandrógenos o bien el uso de un antagonista puro de los LHRH² monodroga), con mayor propiedad debería ser llamado “**bloqueo androgénico combinado**”, dado que el primero de ellos desconoce la vía adrenal de síntesis de andrógenos, no siendo por lo tanto un “bloqueo completo”.

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

En situaciones que requieren un rápido efecto antiandrogénico, como por ejemplo la compresión medular, las opciones serían la castración quirúrgica o la administración de antagonistas LHRH, que logra niveles plasmáticos de testosterona compatibles con castración en el término de 48 a 72 hs.

2) PROGRESIÓN AL TRATAMIENTO INICIAL

Ante la progresión al tratamiento hormonal inicial, podrán realizarse ulteriores manipulaciones hormonales en función de la decisión terapéutica previa:

- Si se utilizó sólo un análogo LHRH o un antagonista: Agregado del antiandrógeno
- Si se utilizó el bloqueo combinado:
 - Cambio del antiandrógeno
 - Ensayar la supresión del antiandrógeno (SAA)
- Podrían considerarse: Estrógenoterapia en pacientes sin riesgo cardiovascular y, eventualmente, ketoconazol

B) CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

Definición

La Asociación Europea de Urología define esta condición como la que se presenta en un paciente con:

- Niveles séricos de testosterona <50 ng/ml o <1/7 nmol/l
- 3 elevaciones consecutivas de PSA separadas por 1 semana, resultantes en 2 elevaciones $\geq$ 50% sobre el nadir, con PSA > 2 ng/ml
- Ensayo la SAA, que será de 4 semanas para la Flutamida y de 6 semanas para la Bicalutamida
- Progresión de PSA pese a manipulaciones hormonales estándar consecutivas, y/o

progresión/aparición de por lo menos 2 lesiones nuevas en Cámara Gamma Ósea o bien en partes blandas (medidas por RECIST³), con ganglios $\geq$ 2 cm.

Frente al diagnóstico de CPRC deben considerarse diferentes situaciones:

- Fallo bioquímico exclusivo, sin evidencia radiológica de enfermedad metastásica
- Evidencia de enfermedad metastásica (M1)
- Condición clínica del paciente M1, ya sea asintomático, mínimamente sintomático o sintomático
- Performance Status (PS)

Asociando estas diferentes variables, tenemos las siguientes situaciones clínicas:

¹ Leuprolide, Goserelin, Triptorelina

² Degarelix

³ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

- Paciente **asintomático no metastásico** (fallo bioquímico exclusivo)
- Paciente **asintomático** o **mínimamente sintomático**
- Paciente **sintomático**, con **buen PS**
- Paciente **sintomático** con **mal PS**

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

1) Primera línea de tratamiento (nótese que no se hablará de hormonoterapia o quimioterapia sino de “líneas de tratamiento”)

a) Pacientes con fallo bioquímico exclusivo, sin evidencia radiológica de enfermedad metastásica

Cabe aclarar, previo a la discusión de las distintas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con CPRC, que todas estas nuevas drogas han sido ensayadas en pacientes con evidencia de enfermedad metastásica, en general asintomática o mínimamente sintomática y con PS 0-2. Estos no constituyen datos menores a la hora de definir el tratamiento en particular para cada paciente, dado que delimitan la población en la cual está demostrado el beneficio terapéutico.

Asimismo, debe quedar claro que aquellos pacientes con CPRC y fallo bioquímico exclusivo no son por lo tanto candidatos a estas manipulaciones terapéuticas. En estos casos en particular, se recomienda continuar con la inhibición hipotálamo-hipófiso-gonadal mediante análogos o bien antagonistas LHRH, pero **no introducir ninguna de estas medicaciones en ausencia de enfermedad metastásica documentada.**

b) Pacientes con evidencia radiológica de enfermedad metastásica (M1)

Las opciones de tratamiento, sin un orden de preferencia predeterminado son:

i. Abiraterona 1000 mg más Prednisona más Análogo LHRH ó

ii. Docetaxel más Prednisona

La decisión deberá tomarse en función a:

- PS
- Comorbilidades que limiten el uso de una u otra medicación.
- Condición de la enfermedad. El paciente con gran carga de enfermedad, particularmente visceral, de mantener un PS adecuado posiblemente se beneficie más de la quimioterapia, tratamiento que se caracteriza por una respuesta de rápida instalación en quienes se benefician de ella.

Una vez instaurado el tratamiento, el mismo deberá ser evaluado objetivamente en función de la evolución del PSA y de las imágenes. Es importante asimismo considerar el concepto de “**beneficio clínico**” experimentado por los pacientes, el que se considera una respuesta favorable.

2) Paciente resistente a la castración que progresa a una 1ª línea de tratamiento

Según haya sido la 1ª línea de tratamiento utilizada, las opciones serían:

- El paciente que fue tratado con Abiraterona y que mantiene un buen PS, puede ser tratado con Docetaxel más Prednisona
- El paciente que fuera tratado con Docetaxel más Prednisona, es candidato a tratamiento con Abiraterona más Prednisona o bien a quimioterapia con Cabazitaxel

La **Abiraterona** ha demostrado utilidad tanto en los pacientes que fracasan al Docetaxel como en aquellos que no la han recibido y tiene aprobación de las autoridades regulatorias en ambos escenarios (pacientes M1, pre y post Docetaxel).

También cuenta con aprobación el **Cabazitaxel**, taxano que ha demostrado utilidad en pacientes que fracasan al Docetaxel. Debe considerarse para esta indicación la situación del paciente, edad y comorbilidades, dada su toxicidad. Constituye una opción para quienes están en condiciones de recibirla.

Recientemente ha recibido aprobación de las autoridades regulatorias de la Argentina (ANMAT) la **Enzalutamida**, antiandrógeno potente de gran afinidad por el receptor androgénico, que ha demostrado eficacia en el escenario post Docetaxel.

C) Tratamiento de las Metástasis Óseas

1) Tratamiento Antiresortivo

El cáncer de próstata se asocia con alta frecuencia a la ocurrencia de metástasis óseas, lo que expone a estos pacientes al riesgo de complicaciones secundarias a las mismas, dolor, fracturas, compresión medular. Asimismo, la edad de los pacientes y los tratamientos antiadrogénicos aumentan el riesgo de osteopenia y osteoporosis.

La densidad mineral ósea no es estudiada en el sexo masculino con tanta rigurosidad como en el femenino. Sin embargo estos pacientes están expuestos a complicaciones óseas, como se ha mencionado anteriormente, por lo que el cáncer de próstata metastásico potencia su riesgo.

Considerando que el tratamiento antiresortivo óseo ha demostrado modificar la historia natural de aquellos pacientes con metástasis óseas de diversos tumores, debe tenérselo presente como un tratamiento asociado al antitumoral específico.

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

En la actualidad cuenta también con aprobación regulatoria el **Denosumab**, anticuerpo anti RANK L⁴, que tiene la ventaja de poder utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal, que suele ser limitante en el caso del ácido zoledrónico, y ser administrable por la vía subcutánea.

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

Hoy el tratamiento antiresortivo óseo forma parte del arsenal terapéutico paliativo en pacientes con metástasis óseas.

2) Radioisótopos

Los radioisótopos también se han utilizado en pacientes con enfermedad ósea.

Tanto el **Estroncio** como el **Samario** han sido empleados en pacientes con metástasis óseas sintomáticas con característica de “superscan”. Si bien ambos se han asociado a mejorías subjetivas transitorias (dolor), han sido mielotóxicos y esto ha limitado su uso.

El **Radium 223** (Alpharadim) es un isótopo emisor de partículas alfa, que produce ruptura a nivel de la doble hélice del DNA, con mínima exposición de los tejidos circundantes. Esto hace que el perfil de mielotoxicidad sea sensiblemente diferente de los isótopos previamente conocidos. En el ensayo de fase III en pacientes sintomáticos con o sin quimioterapia previa, se ha observado no solamente una prolongación del tiempo a la aparición de eventos óseos relacionados y mejoría de la calidad de vida, sino también una prolongación de la sobrevida media de los pacientes tratados, en oposición a los que recibieron placebo, lo que sugiere no sólo un efecto sobre el metabolismo óseo, sino también un efecto específico sobre la enfermedad. En los próximos meses también se incorporará al arsenal terapéutico disponible para pacientes con cáncer de próstata metastásico sintomático.

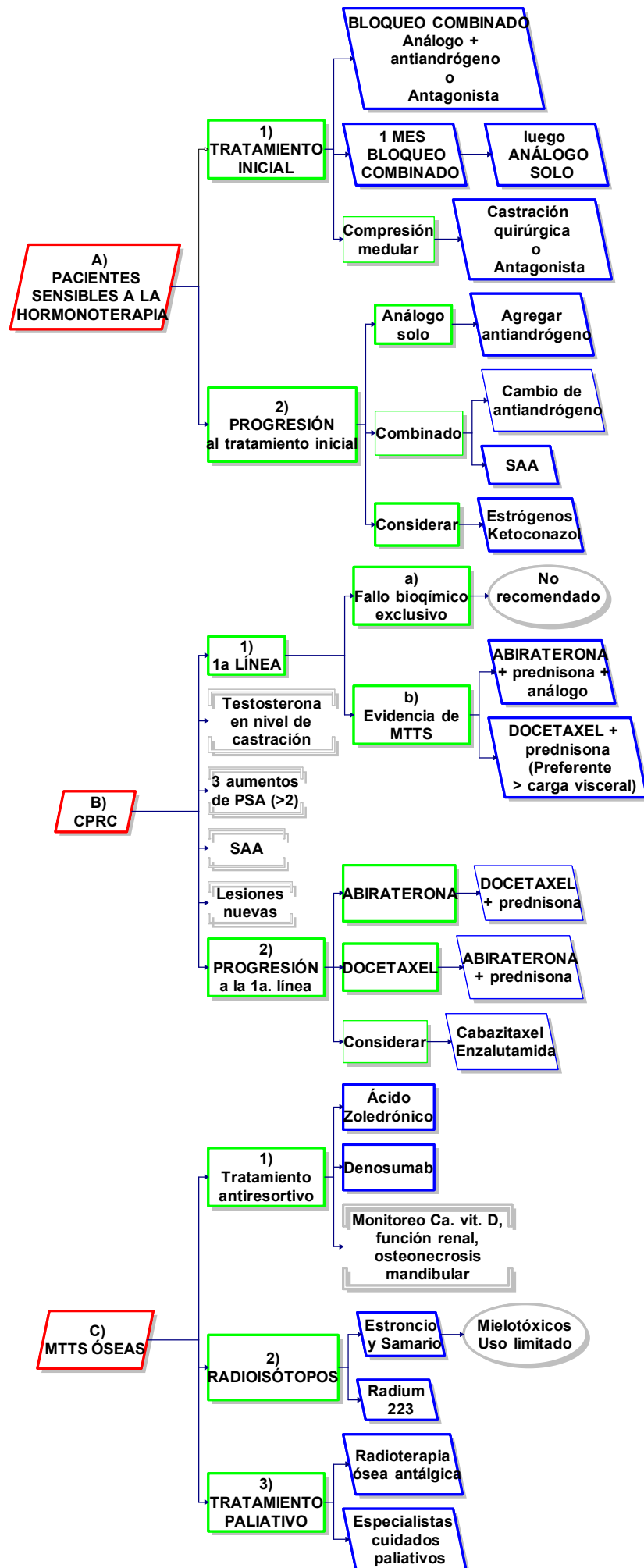
3) Cuidados Paliativos

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

En este área en particular contamos con modalidades tales como la **radioterapia antálgica** en lesiones óseas dolorosas y con la participación de los **especialistas en Cuidados Paliativos**, que deben ser integrantes de los equipos multidisciplinarios que requiere el tratamiento de estos pacientes.

⁴ Receptor Activator for Nuclear Factor K B Ligand

09
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
TRATAMIENTO SISTÉMICO



CÁNCER DE PRÓSTATA

ANEXO DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Introducción

En el presente anexo se dividen los métodos por imágenes en dos grupos, el primero corresponde a aquellos métodos por imágenes ya referidos en la versión anterior del consenso de cáncer de próstata, incluyendo la ecografía transrectal con biopsia ecodirigida y la tomografía computada. Para estos métodos se desarrolla un apartado de generalidades, donde se mencionan las fortalezas y debilidades de los mismos y cuál es la estrategia recomendada.

El segundo grupo de métodos por imágenes corresponde a aquellos no incluidos como recomendación en la versión previa del consenso y que, según el entendimiento de los integrantes del comité de redacción, deben ser incorporados en los algoritmos de esta nueva versión. Estos comprenden la Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp) y positron emission tomography (PET) scan y computed tomography (CT), PET-CT con Colina, para los que se realiza una breve descripción de las situaciones clínicas en las que están recomendados.

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

Como solicitar estudios y requisitos técnicos mínimos

1. ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRASNSRECTAL (TR) CON BIOPSIA ECODIRIGIDA

Generalidades:

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

En los pacientes con PSA persistentemente elevado (≥ 4 ng/ml a < 10 ng/ml) y primera biopsia negativa, la repetición de biopsias randomizadas ha puesto de manifiesto una reducción progresiva de la tasa de detección, que pasa del 23% en la primera rebiopsia a 0% en la 5ta, respectivamente. El aumento del número de tomas randomizadas ha mostrado reducir la tasa de falsos negativos. No obstante, si bien mejora la tasa de detección, también aumenta la morbilidad y la tasa de complicaciones.

Los estudios prospectivos en pacientes con PSA persistentemente elevado y biopsia negativa, a los que se les realizó resonancia magnética (RM) y biopsia posterior, han mostrado que la RM (convencional) o la combinación de RM y Espectroscopia (ERM) evidencia una capacidad para predecir biopsias positivas con una sensibilidad del 57-100%, especificidad del 44-96% y certeza del 67-85% respectivamente.

Un estudio randomizado y prospectivo ha evaluado la espectroscopía por RM (ERM), el realce dinámico con contraste (Gadolinio) por RM (CDRM) y la combinación de ERM+CDRM y ha mostrado una detección de cáncer del 24,4 % en el grupo sometido a una segunda biopsia randomizada y del 48,8 % en el grupo donde la segunda biopsia se realizó dirigida a los sitios sospechosos por los resultados de la RM.

La RM, especialmente cuando se la combina con ERM o CDRM, ha mostrado muy buena seguridad para detectar áreas tumorales en pacientes con biopsias negativas y PSA persistentemente elevado. Éste podría representar un abordaje razonable, en este grupo de pacientes, con la finalidad de mejorar la tasa de detección en las rebiopsias.

Requisitos mínimos:

Preparación: Enema rectal evacuadora

Profilaxis: Antibiótica (análogos de quinolonas)

Técnica:

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

2. CENTELLOGRAMA ÓSEO (CO)

Generalidades:

El **centellograma óseo** tiene una probabilidad de detección del 0,2 al 1,5 %, cuando el PSA es menor a 5 ng/ml. Por ello, la recomendación es emplearlo en pacientes con PSA $\geq$ 10 ng/ml y fosfatasa alcalina mayor a 60 UI. Es necesario recordar su baja especificidad y la necesidad de correlacionar los hallazgos con métodos morfológicos cuando los patrones no son característicos, idealmente con TC cuando se sospecha afectación trabecular y cortical, y con RM cuando se sospecha afectación solo de la médula ósea.

Requisitos técnicos mínimos:

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

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

Generalidades:

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

El método de rastreo habitualmente empleado para las *metástasis óseas* es el centellograma óseo, con una probabilidad de detección del 0,2 al 1,5 % cuando el PSA es menor a 5 ng/ml. Si bien la TC no es usada para la detección, la mayor resolución espacial de la TC permite caracterizar con más seguridad como lesiones benignas o malignas los focos de hipercaptación en el CO. Asimismo, el CO y la RM son superiores a la TC para detectar metástasis que afecten la *médula ósea*.

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

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

Requisitos mínimos:

- TC de simple detector (5 mm de espesor por 2,5 mm de intervalo entre cortes)
 - a. Abdomen y pelvis si es estadificación y/o control
 - b. Tórax, abdomen y pelvis en caso de estadios avanzados, tumores anaplásicos o de células claras o recaída bioquímica o resistencia a la castración
- Micción previa al estudio (Evita molestias al paciente debido a sobredistensión vesical durante el examen)
- Protocolo con 1 ó 2 fases:

Protocolo una fase:

Fase sin contraste (solo si existe contraindicación para administración de contraste iodado).

Protocolo 2 fases:

Fase parenquimatosa.

- a. Administración: 80/120 ml de contraste iodado con flujo de inyección de 3 a 4 ml/s.
- b. Adquisición: 40 segundos post-inyección (tórax, abdomen y pelvis). 70 segundos post inyección (abdomen y pelvis).
- c. Cambios de decúbito para lograr opacificación homogénea del sistema excretor.

Fase de excreción

- d. Adquisición: 300/600 segundos post-inyección.

4. RESONANCIA MAGNÉTICA DE PRÓSTATA

Generalidades:

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

Aplicaciones clínicas recomendadas:

- 1) **Pacientes con biopsia transrectal negativa y PSA en aumento**, con la finalidad de detectar zonas sospechosas y posteriormente realizar biopsias guiadas por ecografía, con tomas dirigidas a la zona sospechosa detectada en la RM.
- 2) **Pacientes prostatectomizados con recaída bioquímica (PSA 0,2-2 ng/ml)**, con la finalidad de evaluar la fosa prostática y detectar focos de recaída local, especialmente si no se cuenta con PET/CT Colina.
- 3) **Pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa**
 - a. **Bajo riesgo:** Con la finalidad de confirmar la extensión de enfermedad intraprostática.
 - b. **Riesgo intermedio:** Con la finalidad de excluir o confirmar la extensión extracapsular en este grupo, donde el riesgo de la misma es significativo.

Requisitos mínimos:

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

1. **Secuencia T1:** en plano transversal:

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

Evaluar presencia de hemorragia intraprostática y seminal.

2. **Secuencia T2:** en los tres planos:

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

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

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

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

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

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

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

Evaluación cuantitativa o semicuantitativa de la captación de contraste.

4. Secuencias de difusión/ADC en plano transversal (50,400,1000)

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

Evaluar grado de densidad celular de las lesiones sospechosas encontradas en secuencias T2 y T1 con contraste.

5. Espectroscopía de hidrógeno⁴: Secuencia opcional, dependiendo de su disponibilidad y experiencia del centro.

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

Generalidades:

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

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

1) **Estadificación en pacientes de riesgo alto** (PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7, si la TC, RM y CO hubieran sido negativas), en los cuales la sospecha clínica de enfermedad metastásica es alta.

2) **Recaída bioquímica para diferenciar recurrencia local o a distancia.**

Es la indicación con mejores resultados del uso del PET-CT Colina. Presenta alta sensibilidad (≥ 80%) para la detección de recurrencia en el lecho, nodal o a distancia.

3) **Resistencia a la castración.**

El PET-CT Colina puede ser utilizado para la detección de metástasis óseas y de tejidos blandos, con sensibilidad y especificidad de 96% y valor predictivo positivo y negativo del 99 y 81% respectivamente en pacientes resistentes a la castración.

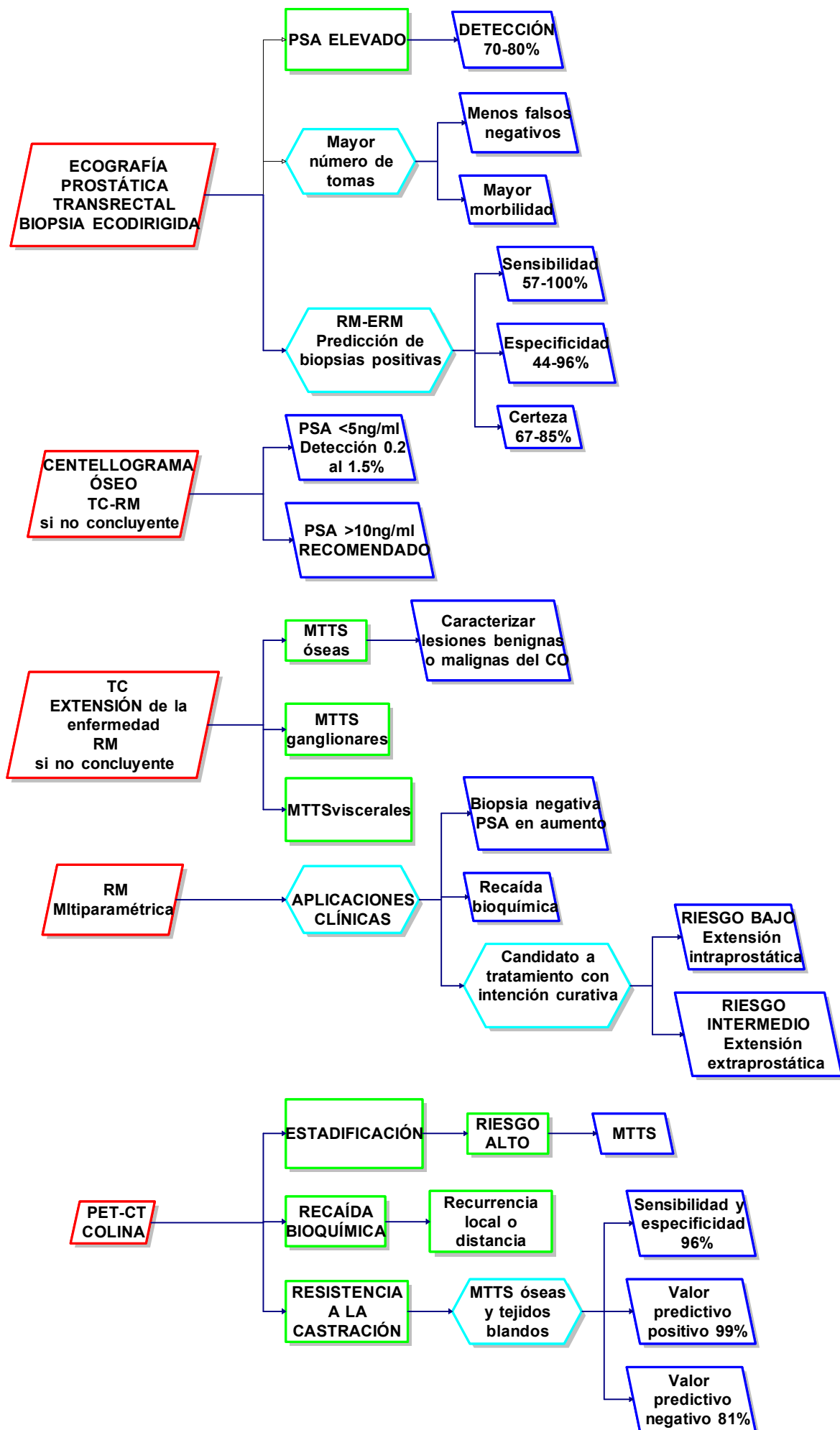
Requisitos mínimos:

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

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

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

10
CÁNCER DE PRÓSTATA
DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES



11
**CÁNCER DE PRÓSTATA
DIAGNÓSTICO
ANEXO PATOLOGÍA**

1. Obtención de muestras:

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

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

2. Histología:

El tumor maligno más frecuente de la glándula prostática es el adenocarcinoma. Dentro de este, el tipo histológico de mayor incidencia es el acinar. Si bien existen múltiples clasificaciones histológicas, la más utilizada y aquella en la que se ha demostrado mejor correlación con la evolución clínica es el sistema de gradación creado por Donald Gleason en 1966, que ha ido sufriendo modificaciones, la última de ellas realizada en una reunión de consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica en el año 2005.

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

3. Elementos que deben consignarse en el informe histopatológico de carcinomas:

I. Punciones:

a. Score de Gleason.

En el caso de que en cilindros remitidos como provenientes de diferentes regiones se observen patrones distintos, deberá consignarse un score separado.

b. Cuantificación y extensión del compromiso

i. Número de cilindros comprometidos.

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

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

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

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

II. Prostatectomía Radical:

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

b. Score de Gleason.

c. Cuantificación y topografía del compromiso

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

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

iii. En caso de hallarse compromiso multicéntrico, cada nódulo debe graduarse con su Score de Gleason propio.

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

e. Compromiso o no de vesículas seminales.

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

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

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

III. "Adenomectomías" y resecciones transuretrales:

En caso de hallazgos en este tipo de piezas deben consignarse el Score de Gleason y el porcentaje de compromiso en el material remitido (en centímetros cúbicos y porcentaje en resecciones quirúrgicas, y en número de chips en el caso de resecciones transuretrales).

Importante: en el estudio anátomo-patológico de adenocarcinoma post tratamiento hormonal y/o radiante no se deben utilizar los grados y el score de Gleason.

Lesiones precursoras y sospechosas del adenocarcinoma prostático

1. Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado (PINAG)

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

2. Lesiones sospechosas pero no diagnósticas de adenocarcinoma

En aproximadamente el 5% de las biopsias prostáticas existen circunstancias en las que los hallazgos histológicos hacen sospechar la presencia de un adenocarcinoma pero sin que se observen signos morfológicos contundentes que permitan confirmarlo. En numerosos trabajos, ante esta situación se utiliza el término “ASAP”, sigla en inglés para “proliferación microacinar atípica”. Pero esta circunstancia no se limita sólo al hallazgo de acinos pequeños con características de atipia sino que incluye otras situaciones en las que el patólogo no puede expedirse en forma definitiva. En estos casos se sugiere extender el muestreo (desgaste) del material; realizar interconsultas con otros patólogos, de ser posible con experiencia en uropatología, y eventualmente intentar identificar mediante estudios inmunohistoquímicos presencia de células basales (citoqueratina clon 34 Beta E12 y/o p63) o marcadores característicos de lesiones malignas (racemasa). Si la sospecha persiste se sugiere incluir en el diagnóstico: “Lesión sospechosa pero no diagnóstica de adenocarcinoma” y sugerir la realización de un nuevo estudio en un lapso de 3 a 6 meses con atención a la zona sospechosa pero con obtención de muestras de áreas adyacentes ipsilaterales y contralaterales, ya que la incidencia de diagnóstico de adenocarcinoma en estudios subsecuentes es de alrededor de 40%.

Cuando estas lesiones “sospechosas pero no diagnósticas” se asocian además con el hallazgo de PINAG (PINATYP), la probabilidad de hallar un carcinoma en la biopsia posterior aumenta considerablemente.

3. Uso de estudios inmunohistoquímicos

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

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

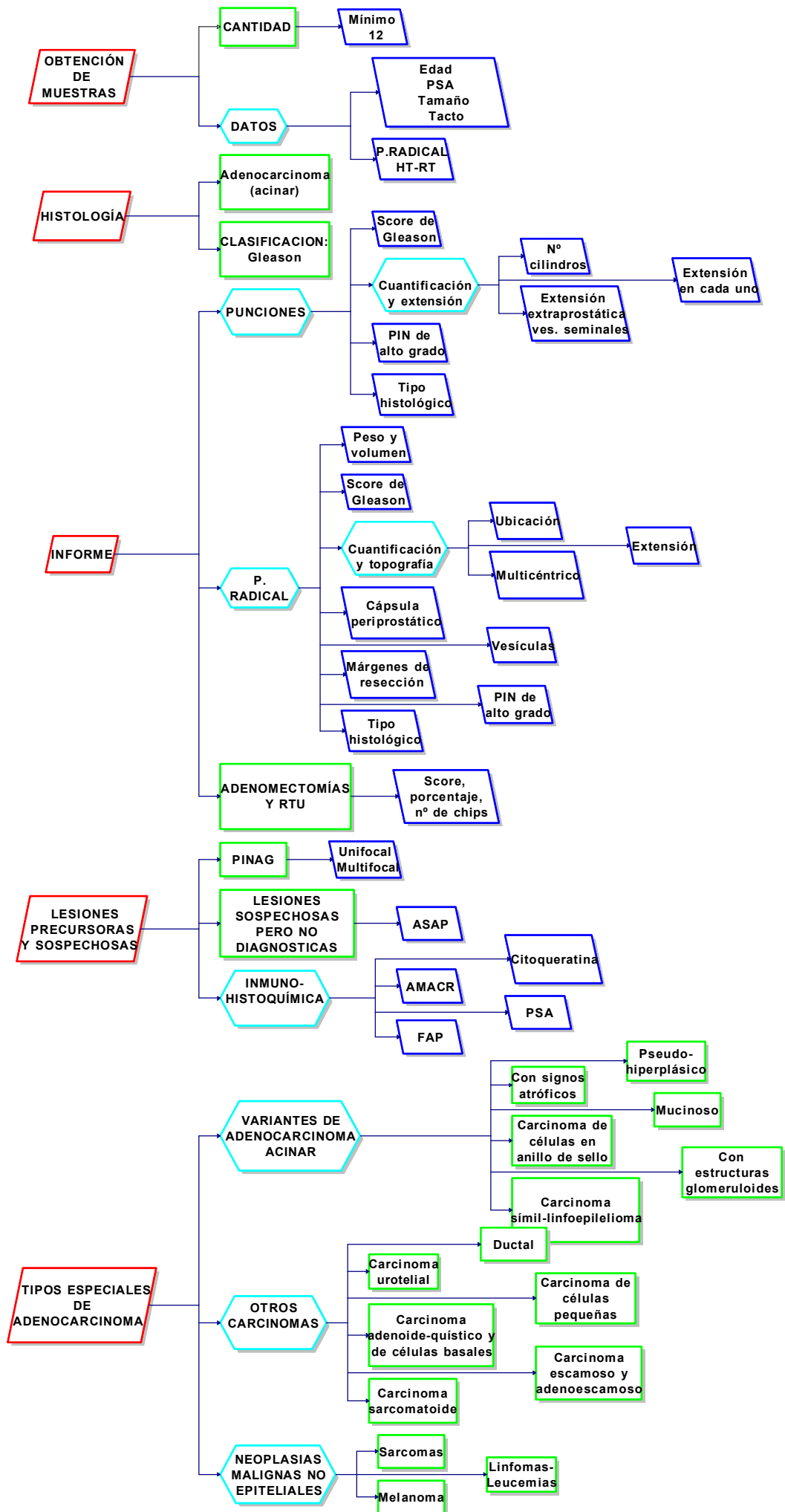
La demostración de antígeno prostático específico o de fosfatasa ácida prostática en tejidos puede ser de utilidad ante el caso de metástasis de adenocarcinoma en las que se sospeche la posibilidad de una neoplasia primitiva prostática o ante la presencia de tumores poco diferenciados en los que se quiera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

Tipos especiales de adenocarcinoma:

1. Variantes de adenocarcinoma acinar

- a. **Adenocarcinoma pseudohiperplásico:** variante morfológica de adenocarcinoma que forma estructuras papilares semejantes a las halladas en hiperplasia. Se homologa a patrón 3 de Gleason.
 - b. **Adenocarcinoma con signos “atróficos”:** presencia de estructuras que semejan glándulas atróficas que pueden determinar subdiagnóstico del adenocarcinoma por confundirlo con atrofia glandular. Se diagnostican en general como grado 3.
 - c. **Adenocarcinoma mucinoso:** muy raro en su forma pura. Consiste en grupos de células inmersas en abundante material mucinoso. No hay consenso sobre su agrupación de acuerdo al score de Gleason.
 - d. **Carcinoma de células en anillo de sello:** constituido por células con grandes vacuolas intracitoplasmáticas que desplazan al núcleo a la periferia. Antes de diagnosticar esta variante corresponde descartar metástasis de probable origen digestivo. Se considera como patrón 5 de Gleason.
 - e. **Adenocarcinoma con estructuras glomeruloides:** presencia de estructuras glandulares agrupadas en estructuras que se proyectan en una luz glandular, en el marco de un adenocarcinoma convencional. No hay consenso acerca de cómo graduarlo.
 - f. **Carcinoma símil-linfoepitelioma:** constituido por células de citoplasma abundante y núcleos vesiculosos rodeados por abundantes células linfocíticas no neoplásicas. Son muy poco frecuentes.
2. **Otros carcinomas**
- a. **Adenocarcinoma ductal:** corresponde al 0,2% a 0,8 % de los cánceres prostáticos. Se origina como una lesión friable polipoide en el interior de la uretra prostática o de los grandes conductos, por lo que suele provocar hematuria. En general forma estructuras papilares revestidas por epitelio pseudoestratificado, similar al endometrio. Puede aparecer en forma pura o acompañando a adenocarcinomas acinares. Se lo clasifica como grado 4.
 - b. **Carcinoma urotelial:** neoplasia generalmente originada en uretra prostática, poco frecuente (0,7%-2,8%). No produce elevación sérica de antígeno prostático específico. Para diagnosticarla como primaria, debe descartarse el origen vesical de la misma.
 - c. **Carcinoma de células pequeñas (neuroendocrino):** si bien es posible hallar diferenciación neuroendocrina focal en el 10% de los adenocarcinomas acinares, menos frecuentemente puede observarse una neoplasia constituida exclusivamente por células, en general de tamaño pequeño y escaso citoplasma, que expresan marcadores neuroendocrinos. Produce frecuentemente síndromes paraneoplásicos y su evolución es más agresiva que la del resto de los carcinomas. No debe asignársele Score de Gleason.
 - d. **Carcinoma adenoide-quístico y de células basales:** tumores con componente mioepitelial que pueden expresar patrones sólidos (basaloides) o estructuras criboideas (adenoide). Tienen bajo potencial metastatizante. No hay consenso para asignarle patrón de Gleason.
 - e. **Carcinoma escamoso y adenoescamoso:** tumores poco frecuentes (menos de 0,6% de los cánceres prostáticos) y muy agresivos que aparecen generalmente en pacientes con tratamiento hormonal o radiante. No producen elevación del antígeno prostático específico.
 - f. **Carcinoma sarcomatoide:** neoplasia poco frecuente y muy agresiva, que aparece en pacientes de edad avanzada, en la que coexisten diferenciación epitelial y mesenquimatosas.
3. **Neoplasias malignas no epiteliales**
- a. **Sarcomas:** neoplasias mesenquimatosas malignas. La que aparece con relativa mayor frecuencia en adultos es el leiomioma, mientras que en niños suele diagnosticarse el rhabdomyosarcoma. El término STUMP (“stromal tumor of unknown malignant potential” o “tumores estromales de potencial de malignidad desconocido”) corresponde a proliferaciones de estroma prostático con signos morfológicos que no alcanzan a definir criterios de malignidad. La denominación ha sido utilizada también para agrupar a neoplasias de evolución incierta como el tumor phyllodes y al sarcoma de bajo grado.
 - b. **Linfomas-Leucemias:** si bien la próstata puede ser asiento de compromiso por neoplasias hematológicas sistémicas, es muy poco frecuente que estas comprometan al órgano en forma primitiva.
 - c. **Melanoma:** con muy baja frecuencia puede hallárselo como originado primitivamente en próstata.

11
CÁNCER DE PRÓSTATA
PATOLOGÍA



CÁNCER DE PRÓSTATA ANEXO RADIOTERAPIA

El cáncer de próstata es una enfermedad de gran notoriedad debido a su alta incidencia y el gran número de hombres que muere anualmente por esta enfermedad. Las opciones terapéuticas con intento curativo son la cirugía y la radioterapia (RT). Existen controversias acerca de cuál es el mejor tratamiento en estadios tempranos debido a la falta de estudios prospectivos randomizados que comparen cirugía, radioterapia externa y braquiterapia. La RT externa es una modalidad de tratamiento primario de pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.

El enorme desarrollo de la tecnología para una precisa localización de la próstata y conformación de regiones de altas dosis de radiación, ha posibilitado aumentar el control de la enfermedad y reducir la toxicidad. Estos cambios han ocurrido en forma progresiva durante las últimas décadas con la introducción de la radioterapia tridimensional conformada (RT-3D) en la década del 80, la intensidad modulada (IMRT) en los años 90 y la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) en el 2000.

Las opciones terapéuticas con tratamiento radiante son la Radioterapia Externa 3D/IMRT, la Braquiterapia o tratamientos combinados con hormonoterapia.

La **RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL CONFORMADA (RT-3D)** se basa en la adquisición de imágenes de tomografía computada (TC) y/o resonancia magnética nuclear (RM) efectuadas con el paciente inmovilizado en la posición en la cual va a realizar el tratamiento, para lo cual existen distintos dispositivos de inmovilización. A posteriori se efectúan tatuajes de referencia en la piel a fin de permitir la repetición diaria del posicionamiento del paciente. Las imágenes obtenidas son transferidas a un software donde, digitalmente, se reconstruyen en forma tridimensional los volúmenes blanco a irradiar y los órganos de riesgo (OAR), como por ejemplo, el recto, la vejiga y la pelvis ósea, definidos previamente en cada uno de los cortes tomográficos.

Después de la reconstrucción tridimensional se procede a conformar los haces de radiación sobre el volumen a tratar, para cada uno de los campos en las múltiples incidencias con que se irradian los pacientes, cuyo objetivo es la protección de los órganos sanos vecinos.

El software de planificación en tres dimensiones permite además representar gráficamente la distribución de dosis en el volumen blanco y cuantificar la dosis recibida por los órganos de riesgo. Es lo que se denomina DVH o histograma dosis volumen.

En las técnicas conformacionales, los volúmenes blancos de RT se definen de acuerdo a los reportes de la Comisión Internacional de Medición y Unidades de Radiación (ICRU).

La **RADIOTERAPIA CON INTENSIDAD MODULADA (IMRT)** es una forma de radioterapia tridimensional conformada, más sofisticada y precisa, mediante la cual es posible suministrar distribuciones de dosis no uniformes, empleando haces de irradiación de intensidad variable, en los que se controla o modula la intensidad del haz de radiación, para lograr altas dosis en el tumor minimizando la dosis en los tejidos sanos. Con la modulación del haz se logra la irradiación simultánea de un volumen determinado con diferentes dosis.

La optimización de distribución de dosis con IMRT se basa en la planificación inversa. A diferencia de métodos anteriores se prescribe primero la distribución de dosis deseada, no solamente en el volumen blanco sino también en los tejidos sanos circundantes, y el software de planificación con IMRT converge a la opción propuesta.

La efectivización del tratamiento se efectúa mediante la utilización de moduladores o aceleradores con colimadores multiláminas, que se interponen en el camino del haz de radiación para reproducir en el paciente lo planificado. Los aceleradores lineales con colimadores multiláminas son producto del desarrollo de tecnología digital y constituye en la actualidad la forma más habitual de efectuar IMRT. El alto grado de conformación del haz de radiación permite entregar altas dosis a la próstata en forma segura con bajos índices de complicaciones severas en los órganos de riesgo. Es imprescindible contar con un estricto proceso de control de calidad que permita evaluar la viabilidad del plan antes de su implementación en el paciente.

La **RADIOTERAPIA GUIADA POR IMÁGENES (IGRT)** es la utilización de herramientas de verificación de la exacta localización de la próstata durante el tratamiento.

La IGRT permite verificar y corregir en forma diaria el posicionamiento no solamente del paciente sino también de las variaciones de la localización de la próstata.

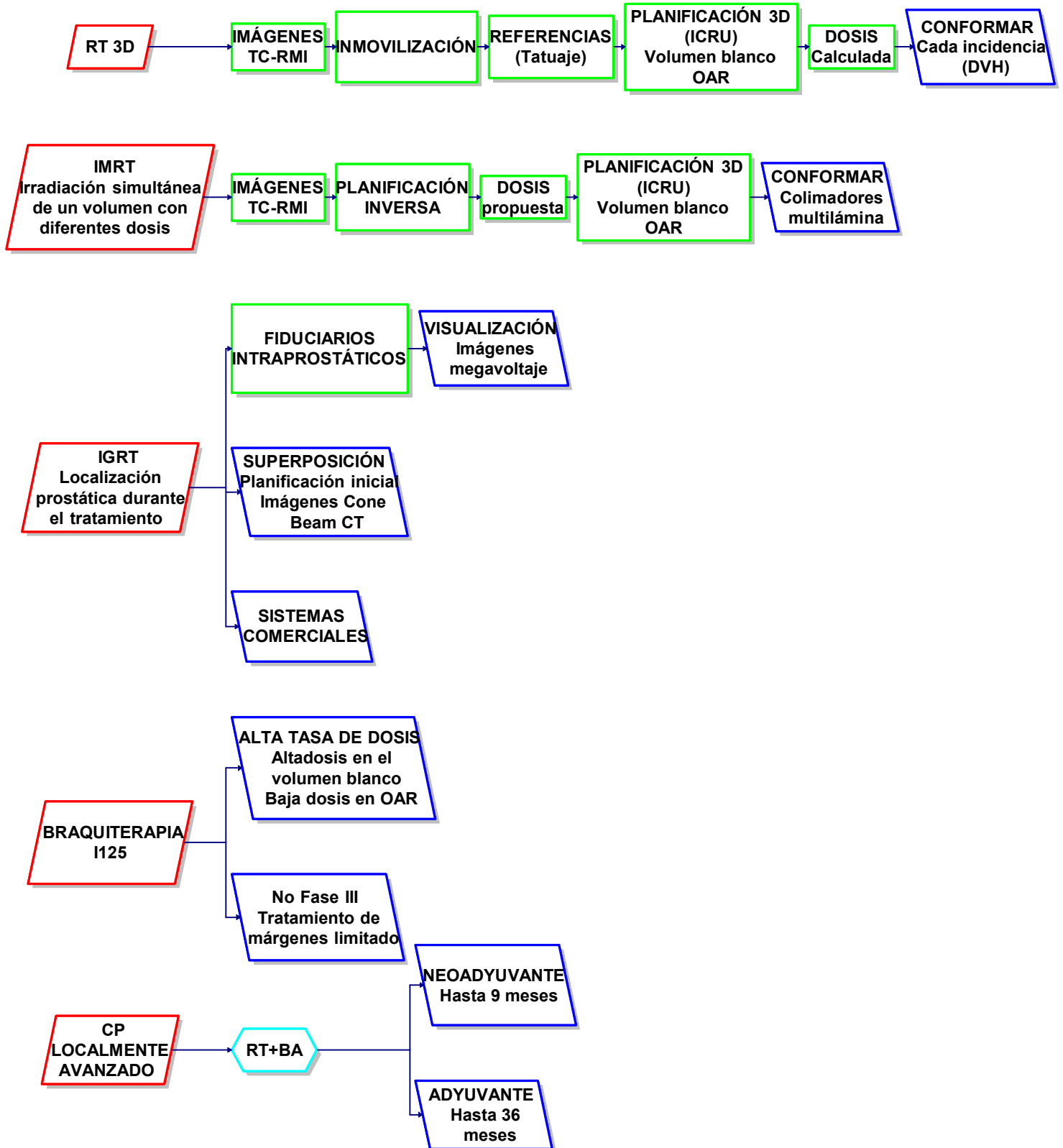
Elimina la incertidumbre geométrica relacionada con la posición relativa y morfológica del tumor y órganos circundantes. La verificación se puede efectuar mediante la colocación, pretratamiento, de fiduciaros intraprostáticos (semillas de oro) y su posterior visualización con imágenes de megavoltage obtenidas con el propio acelerador lineal, o a través de la superposición de la planificación inicial del tratamiento con una imagen obtenida por un sistema de rayos x adaptado al equipo (cone-beam CT). Además de corregir las variaciones interfacción con el uso de los fiduciaros de referencia o imágenes pretratamiento, existen sistemas comerciales que permiten estimar el movimiento de la próstata intrafracción para aumentar aún más la precisión del tratamiento.

LA BRAQUITERAPIA es una opción de tratamiento radiante en estadíos iniciales que consiste en la entrega de altas dosis en un volumen determinado y bajas dosis en los tejidos sanos circundantes. El procedimiento más utilizado es el implante permanente de semillas de Yodo 125. La braquiterapia de alta tasa de dosis es otra modalidad, siendo variable el número de fracciones y dosis total, asociado o no con radioterapia externa. La braquiterapia de alta tasa de dosis es un tratamiento más corto con similar preservación de estructuras y función, pocos efectos colaterales, excelente cobertura, buena conformación y precisión en el volumen blanco sin problemas con los movimientos de órganos y sin migración de semillas ni exposición del personal. La selección de pacientes para braquiterapia debe ser muy cuidadosa, cumpliendo las condiciones de su indicación. No se dispone de estudios Fase III prospectivos randomizados que comparen radioterapia externa y braquiterapia. La toxicidad urinaria es mayor que con radioterapia externa y el tratamiento de los márgenes es muy limitado.

CONCLUSIONES

- La utilización de sofisticadas técnicas conformacionales como la RT-3D y la IMRT posibilitan la entrega segura de altas dosis de irradiación a la próstata y vesículas seminales y simultáneamente reducen la dosis a nivel de los tejidos normales adyacentes.
- Una forma avanzada de RT-3D es la IMRT que entrega haces de irradiación de intensidades no uniformes a un blanco irregular para crear una distribución de dosis altamente esculpida, que permite la escalación de dosis con un alto índice de protección de los órganos sanos.
- La IMRT se asocia con una mínima toxicidad rectal y baja toxicidad vesical por lo cual representa en la actualidad el enfoque terapéutico con el más favorable índice costo beneficio (M. Zelefsky).
- La utilización de Radioterapia con Intensidad Modulada (IMRT) y Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT) optimizan las posibilidades y precisión de los tratamientos conformados.
- Altas dosis de RT que oscilan entre 75 Gy (gray) y 80 Gy se asocian con un significativo aumento en el control bioquímico a largo plazo y reducción en el índice de metástasis a distancia a partir de un aumento del control local, con nivel 1 de evidencia.
- En el **CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO** y de alto riesgo la combinación de hormonoterapia y radioterapia es mejor que RT solamente.
 - Por ahora la evidencia sugiere beneficio con bloqueo androgénico prolongado.
 - Con RT más bloqueo androgénico (BA) prolongado se obtiene un significativo beneficio en el control local y sobrevida global.
 - La monoterapia con BA no debería considerarse estándar en este grupo de pacientes.
 - La RT más BA mejora los resultados a largo plazo comparado con el BA solamente.
 - La RT combinada con BA de corto curso es una opción válida para hombres con comorbilidades metabólicas que podrían exacerbarse con BA prolongado.
 - Para el tratamiento combinado de RT y BA los datos actuales sugieren iniciar con neo-adyuvancia.
 - La reciente migración del estadio del cáncer de próstata y el aumento de la incidencia en hombres jóvenes, debido a programas de detección, hace que la selección de pacientes para RT y BA sea todo un desafío en el cual la calidad de vida es un objetivo a tener en cuenta.
 - La óptima duración del bloqueo androgénico es un tema de difícil evaluación (ver tratamiento por estadíos, capítulos 4 a 8).
 - Dos items controversiales:
 - Rol del BA en el contexto de escalación de dosis
 - La óptima duración de la supresión androgénica

12
CÁNCER DE PRÓSTATA
RADIOTERAPIA



**CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATAMIENTO HORMONAL
INDICACIONES**

(1) EL TRATAMIENTO HORMONAL podrá ser, de acuerdo al ESTADÍO, COMORBILIDAD, EDAD y ESTADO CLÍNICO, síntomas y ACEPTACIÓN del paciente:

(2) NEOADYUVANTE, ya sea

(3) OPCIONAL durante un período máximo de 9 meses a criterio del especialista,

(4) En el ESTADÍO T2b y T2c

(5) Si el paciente tiene una EDAD Y ESTADO CLÍNICO FAVORABLES QUE NO CONTRAINDIQUEN LA RADIOTERAPIA, pero con un VOLUMEN PROSTÁTICO MAYOR A 50g o con un cuadro de OBSTRUCCIÓN INFRAVESICAL de causa prostática,

(6) ANTES DE: Radioterapia externa o intersticial (braquiterapia) (diagramas 6/7).

(7) INDICACIÓN RECOMENDADA durante un período máximo de 9 meses a criterio del especialista,

(8) En el ESTADÍO T3,

(9) en pacientes con una EDAD Y ESTADO CLÍNICO FAVORABLE que no contraindique la radioterapia

(10) ANTES DE ADOPTAR CONDUCTA (diagrama 8)

(11) ADYUVANTE,

(12) Por un período de hasta 36 meses a criterio del especialista

(13) En el ESTADÍO T3

(14) DESPUÉS DE: Prostatectomía radical o Radioterapia, externa o intersticial (braquiterapia) (diagrama 8).

(15) DEFINITIVO (diagrama 14)

(16) En el ESTADÍO T3,

(17) DESPUÉS DE REVALUAR al paciente luego de la neoadyuvancia y considerar la RESPUESTA INSUFICIENTE como para indicar cirugía o radioterapia o en los pacientes con COMORBILIDAD ALTA Y EDAD Y ESTADO CLÍNICO DESFAVORABLES que contraindiquen la cirugía o la radioterapia.

(18) En CUALQUIER T, si existe COMORBILIDAD ALTA Y EDAD Y ESTADO CLÍNICO DESFAVORABLES que contraindiquen la cirugía o la radioterapia.

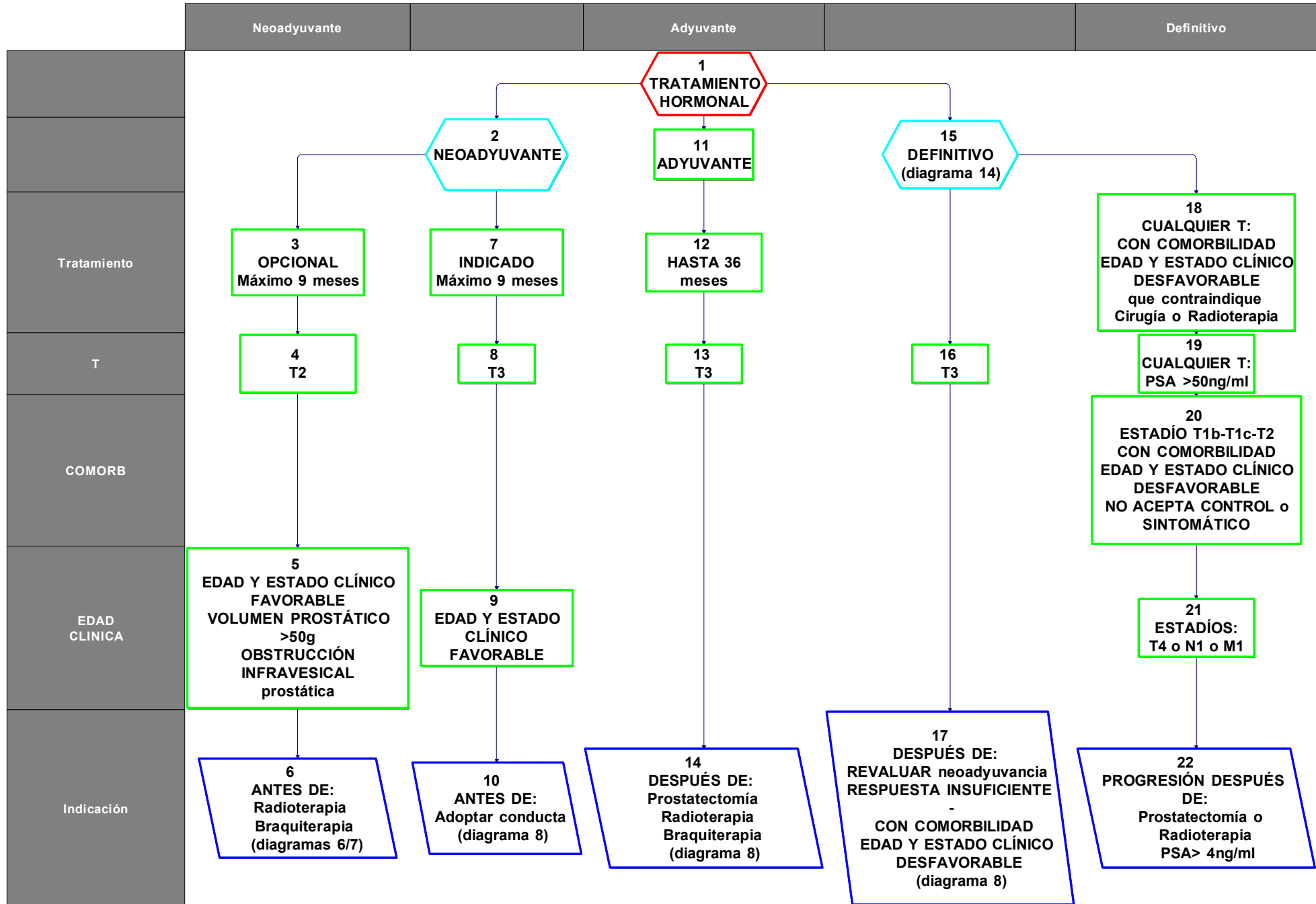
(19) En CUALQUIER T si el PSA ES MAYOR DE 50 ng/ml.

(20) En ESTADIOS T1b-T1c-T2, en pacientes CON COMORBILIDAD ALTA Y EDAD Y ESTADO CLÍNICO DESFAVORABLES que contraindiquen la cirugía o la radioterapia o en pacientes que NO ACEPTAN CONTROL o se encuentren SINTOMATICOS como consecuencia de su enfermedad prostática.

(21) En ESTADÍOS T4 o N1 o M1 o

(22) Si existe PROGRESIÓN DESPUÉS DE la Prostatectomía o la Radioterapia con VALORES CONFIRMADOS de PSA mayores a 4 ng/ml.

13
CÁNCER DE PROSTATA
TRATAMIENTO HORMONAL
INDICACIONES



**CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
TRATAMIENTO SISTÉMICO
INDICACIONES**

(1) EL TRATAMIENTO HORMONAL DEFINITIVO está indicado en:

(2) CUALQUIER T con las siguientes condiciones:

(3) *Pacientes que presenten COMORBILIDAD Y EDAD Y ESTADO CLÍNICO DESFAVORABLES, QUE CONTRAINDIQUEN LA CIRUGÍA O LA RADIOTERAPIA o*

(4) *Pacientes con PSA MAYOR a 50 ng/ml.*

(5) Si existe PROGRESIÓN BIOQUÍMICA DESPUÉS DE:

(6) *RADIOTERAPIA o PROSTATECTOMÍA, cuando el PSA sea MAYOR a 4 ng/ml.*

(7) En ESTADÍOS T1b/c-T2, en pacientes CON COMORBILIDAD Y EDAD Y ESTADO CLÍNICO DESFAVORABLES QUE CONTRAINDIQUEN LA CIRUGÍA O LA RADIOTERAPIA.

(8) *GRUPO DE RIESGO BAJO pero que NO ACEPTAN EL CONTROL o pacientes que tienen SÍNTOMAS como consecuencia de su enfermedad prostática.*

(9) *GRUPO DE RIESGO ALTO.*

(10) En el ESTADÍO T3 DESPUÉS DE

(11) *REVALUAR al paciente y la RESPUESTA a la NEOADYUVANCIA ha sido INSUFICIENTE como para indicar la cirugía o la radioterapia.*

(12) ESTADÍO T4 o ESTADÍO N1 o ESTADÍO M1.

(13) EL TRATAMIENTO INICIAL podrá ser:

(14) El BLOQUEO COMBINADO,

(15) *Ya sea ANTAGONISTAS DE ANÁLOGOS MONODROGA O BIEN LA ASOCIACIÓN DE AGONISTAS Y ANTIANDRÓGENOS.*

(17) El BLOQUEO MONODROGA,

(16) *ANTAGONISTAS O SOLO ANÁLOGOS después de 1 mes de BLOQUEO COMBINADO.*

(18) *ANTAGONISTAS O ANÁLOGOS LHRH O ANTIANDRÓGENOS solamente.*

(19) Concomitantemente se evaluarán y tratarán las COMPLICACIONES que se presenten.

(20) *Las complicaciones OBSTRUCTIVAS infravesicales o ureterales mediante,*

(21) *Resección Transuretral de la Próstata (RTUP),
DERIVACIONES urinarias o RADIOTERAPIA PALIATIVA
prostática.*

(22) *Ante un evento de COMPRESIÓN MEDULAR,*

(23) *Se recomienda la ORQUIECTOMÍA O ANTAGONISTAS por su rápida respuesta.*

(24) *Los EVENTOS ESQUELÉTICOS mediante*

(25) *TRATAMIENTO ANTIRESORTIVO.*

(26) *RADIOISÓTOPOS.*

(27) *RADIOTERAPIA de las metástasis.*

(28) *Especialistas en CUIDADOS PALIATIVOS.*

(29) PROGRESIÓN AL TRATAMIENTO INICIAL

Ante la progresión de la enfermedad durante el tratamiento hormonal,

(30) Se determinarán los niveles de TESTOSTERONA.

(31) *Si la TESTOSTERONA NO estuviera en NIVELES DE CASTRACIÓN, deberá RECONSIDERARSE LA ESTRATEGIA DE BLOQUEO.*

Podrán plantearse las siguientes TÁCTICAS TERAPÉUTICAS DE MANIPULACIÓN HORMONAL:

(32) *Cambio de antiandrógeno.*

(33) *Suspensión del antiandrógeno y evaluar la evolución del PSA.*

(34) *Estrógenos.*

(35) *Ketoconazol.*

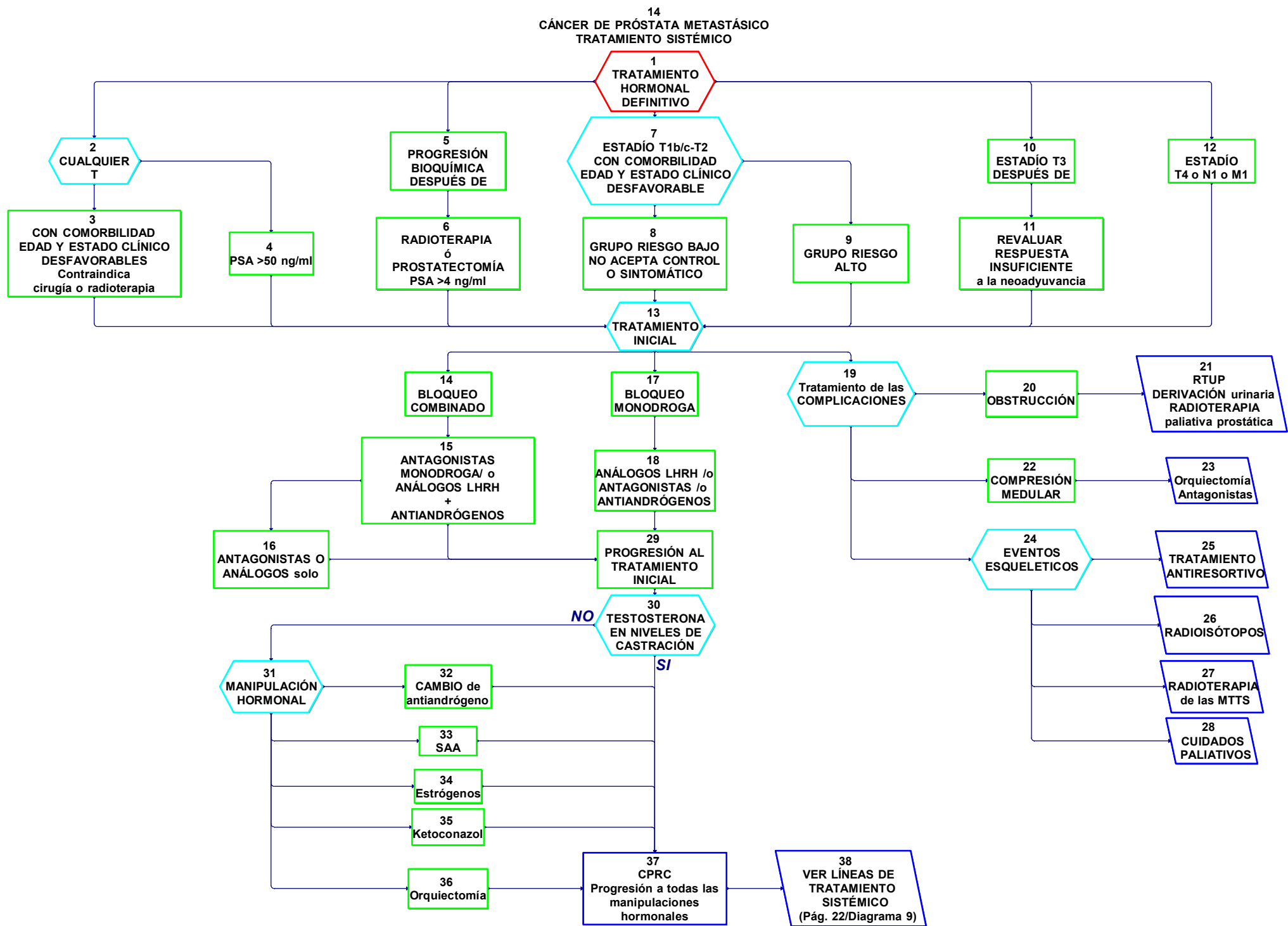
(36) *Orquiectomía.*

(31) *Si la TESTOSTERONA estuviera EN VALORES DE CASTRACIÓN,*

(37) CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

Cuando el tumor adquiere RESISTENCIA A TODAS LAS MANIPULACIONES HORMONALES Y SE DOCUMENTEN METÁSTASIS por imágenes, se deberá

(38) VER LÍNEAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO (Pág 22, diagrama 9).



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

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

**Asociación Argentina de Oncología Clínica
Asociación Médica Argentina
Federación Argentina de Urología
Instituto de Oncología Angel H. Roffo
Sociedad Argentina de Cancerología
Sociedad Argentina de Patología
Sociedad Argentina de Radiología
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica
Sociedad Argentina de Urología**

2014

Dedicado a la memoria del Dr. Rubén Ronchetti

