
FERNANDA LORENZO Y SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO (EDS.)

Sesiones y lecciones
en
**urología
oncológica**

SESIONES Y LECCIONES EN UROLOGÍA ONCOLÓGICA

FERNANDA LORENZO Y SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO (Eds.)



SESIONES Y LECCIONES EN UROLOGÍA ONCOLÓGICA



Ediciones Universidad
Salamanca

MANUALES UNIVERSITARIOS, 101

©

Ediciones Universidad de Salamanca
y los autores

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente,
sin previo permiso escrito del editor.
Todos los derechos reservados

Diseño de la cubierta,
Ilustraciones y gráficos: Gerardo Sotillo

1ª edición: septiembre, 2025
ISBN: 978-84-1091-095-9 (PDF)
ISBN: 978-84-1091-096-6 (POD)
DOI: <https://doi.org/10.14201/0MU0101>

Ediciones Universidad de Salamanca
Plaza San Benito s/n
E-37002 Salamanca (España)
www.eusal.es
eusal@usal.es

Realizado en UE-Made in EU




Maquetación y realización:
Cícero, S.L.U.
Teléfono: 923 12 32 26
Salamanca (España)

Impresión y encuadernación:
Nueva Graficesa S.L.
Teléfono: 923 26 01 11
Salamanca (España)

Ediciones Universidad de Salamanca es miembro de la UNE
Unión de Editoriales Universitarias Españolas
www.une.es



Usted es libre de: Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato
Ediciones Universidad de Salamanca no revocará mientras cumpla con los términos:

-  Reconocimiento — Debe reconocer adecuadamente la autoría, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo de cualquier manera razonable, pero no de una manera que sugiera que tiene el apoyo del licenciador o lo recibe por el uso que hace.
-  NoComercial — No puede utilizar el material para una finalidad comercial.
-  SinObraDerivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

Obra sometida a proceso de evaluación mediante sistema de doble ciego



Catalogación de editor en ONIX accesible en <https://www.dilve.es>

RELACIÓN DE AUTORES

LAURA ALONSO CALVAR

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

REBECA BLANCO FERNÁNDEZ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

SUSANA CASTRO LAREFORS

Servicio de Oncología Radioterápica Fundación Hospital de Jove. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

GUILLERMO CRUCEYRA BETRIÚ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Jefa de Servicio

SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.). Editor del libro

VIRGINIA GARCÍA-TERENTE

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

RODRIGO GIL UGARTEBURU

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

CARMEN GONZÁLEZ BODENLLE

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Médico Interno Residente (M.I.R.)

IVÁN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.) Jefe de Servicio

CONCEPCIÓN HERRERO ÁLVAREZ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ

Servicio de Urología Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Jefa de Servicio. Departamento de Cirugía, Universidad de Salamanca. Editora del libro

LIDIA MARTÍN GÓMEZ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

IGNACIO PELÁEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario de Cabueñes. Jefe de Servicio

JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

MANUEL RIVAS DEL FRESNO

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

ADÁN RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

LUIS RODRÍGUEZ VILLAMIL

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.). Presidente de Fundación Urológica Julián Clavería

LAURA RÜGER JIMÉNEZ

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

PABLO SÁNCHEZ VERDES

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

PELAYO SUÁREZ SAL

Servicio de Urología Fundación Hospital de Jove. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ

Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario de Cabueñes. Facultativo Especialista de Área (F.E.A.)

PATRICIA ZAMORA VOORN

Servicio de Urología Hospital Universitario de Cabueñes. Médico Interno Residente (M.I.R.)

ÍNDICE

1. CÁNCER DE PRÓSTATA

CAPÍTULO 1. Incidencia, factores de riesgo y clasificación del cáncer de próstata PELAYO SUÁREZ SAL, REBECA BLANCO FERNÁNDEZ, BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ	17
CAPÍTULO 2. Cáncer de próstata: diagnóstico. Marcadores, resonancia y biopsia LAURA ALONSO CALVAR, VIRGINIA GARCÍA-TERENTE FERNÁNDEZ, BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ	25
CAPÍTULO 3. Biopsia prostática por fusión: criterios para su petición, uso racional de recursos y ejemplo del Principado de Asturias MANUEL RIVAS DEL FRESNO	33
CAPÍTULO 4. Vigilancia activa en el cáncer de próstata REBECA BLANCO FERNÁNDEZ, PELAYO J. SUÁREZ SAL, L. RODRÍGUEZ VILLAMIL	39
CAPÍTULO 5. Cirugía prostática en tumores localizados de bajo, intermedio y alto riesgo SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES, RODRIGO GIL UGARTEBURU, IVÁN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ	45
CAPÍTULO 6. Radioterapia en el tumor prostático localizado y localmente avanzado SUSANA CASTRO LAREFORS	49
CAPÍTULO 7. Opciones terapéuticas: tumor prostático avanzados VIRGINIA GARCÍA-TERENTE FERNANDEZ, LAURA RÚGER JIMÉNEZ, JOSÉ SALGADO PLONSKI	53

CAPÍTULO 8. Opciones terapéuticas del cáncer de próstata metastásico hormonosensible LAURA RÚGER JIMÉNEZ, LAURA ALONSO CALVAR, JOSE SALGADO PLONSKI...	63
CAPÍTULO 9. Opciones terapéuticas en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ, VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ, ADÁN RODRÍGUEZ GONZÁLEZ.....	69
CAPÍTULO 10. Seguimiento del tumor prostático intervenido. Evaluación y seguimiento de respuesta al tratamiento médico PATRICIA ZAMORA VOORN.....	75

2. CÁNCER DE VEJIGA

CAPÍTULO 1. Incidencia, factores de riesgo y clasificación histopatológica del cáncer de vejiga PABLO SÁNCHEZ VERDES	85
CAPÍTULO 2. Diagnóstico: Marcadores. Papel de la biopsia líquida PATRICIA ZAMORA VOORN, CARMEN GONZÁLEZ BODENLLE, LIDIA MARTÍN GÓMEZ	91
CAPÍTULO 3. Opciones terapéuticas en tumores vesicales no músculo invasivos: Cirugía y tratamientos endovesicales JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI, LAURA ALONSO CALVAR, VIRGINA GARCÍA-TERENTE FERNÁNDEZ	97
CAPÍTULO 4. Opciones terapéuticas en tumores de vejigamúsculo invasivo: cirugía, preservación vesical, neoadyuvancia y adyuvancia VIRGINIA GARCÍA-TERENTE FERNÁNDEZ, PELAYO SUÁREZ SAL, LAURA ALONSO CALVAR	101
CAPÍTULO 5. Opciones terapéuticas en el carcinoma vesical metastásico PABLO SÁNCHEZ VERDES	109
CAPÍTULO 6. Síntesis del tratamiento sistémico y endovesical en el Cáncer vesical ADÁN RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ, VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ	115

CAPÍTULO 7. Seguimiento del tumor vesical	
BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ, LAURA RÚGER JIMÉNEZ Y LUIS RODRÍGUEZ VILLAMIL	123

3. CÁNCER DE RIÑÓN

CAPÍTULO 1. Incidencia, factores de riesgo, clasificaciones histopatológicas y nueva propuesta TNM de la Asociación Europea de Urología (EAU)	
CARMEN GONZÁLEZ BODENLLE, PATRICIA ZAMORA VOORN, SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES.....	133
CAPÍTULO 2. Métodos diagnósticos en cáncer de riñón	
SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES	141
CAPÍTULO 3. Tratamiento del carcinoma de células renales localizado	
JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI, LAURA RÚGER JIMÉNEZ, LAURA ALONSO CALVAR	147
CAPÍTULO 4. Cáncer renal localmente avanzado: Cirugía, linfadenectomía y tratamiento sistémico	
LAURA ALONSO CALVAR, JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI, LAURA RÚGER JIMÉNEZ.....	153
CAPÍTULO 5. Opciones terapéuticas en el manejo del cáncer renal avanzado: tratamiento adyuvante y nefrectomía citoreductora	
SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES, GUILLERMO CRUCEYRA BETRIU, CONCEPCIÓN HERRERO ÁLVAREZ.....	161
CAPÍTULO 6. Síntesis del tratamiento sistémico del cáncer renal: inhibidores de tirosin-kinasa e inmunoterapia	
VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ, ADÁN RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ.....	165
CAPÍTULO 7. Seguimiento de cáncer renal localizado y grupos de riesgo	
LAURA RÚGER JIMÉNEZ, LAURA ALONSO CALVAR Y JOSE SALGADO PLONSKI .	173

PRÓLOGO

BIENVENIDOS A ESTE LIBRO llamado SESIONES Y LECCIONES EN UROLOGÍA ONCOLÓGICA que nace como consecuencia del primer curso online organizado desde la Fundación Urológica Julián Clavería dependiente del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cabueñes (CAHU) y está enfocado principalmente a urólogos, residentes de urología, médicos de Atención Primaria y a todos aquellos profesionales sanitarios que tengan relación e interés con la uro-oncología.

El objetivo de este libro es dar una visión general de la incidencia, factores de riesgo, métodos diagnósticos y terapéuticos de los tumores urológicos más frecuentes y en lo posible dar unas pequeñas pinceladas sobre las últimas novedades que ya se utilizan y lo que se espera en el futuro más inmediato.

La uro-oncología es la subespecialidad de la urología que atiende las enfermedades onco-lógicas de los órganos genitourinarios. Algunos de los cánceres más frecuentes se originan en órganos urológicos; como el cáncer de próstata, siendo el cáncer más frecuente en hombres, el cáncer de vejiga (muy relacionado con el consumo de tabaco), o el cáncer de riñón. Estos tres serán los tumores que abordaremos en esta obra.

La urología es una especialidad en la que se han tratado estos cánceres desde su origen, conociendo la historia natural de la enfermedad, las inquietudes del paciente urológico, así como las secuelas y complicaciones de los distintos tratamientos. La condición de especialidad médico-quirúrgica, permite manejar todas las etapas de la enfermedad oncológica, desde el diagnóstico, el tratamiento médico, el tratamiento quirúrgico si estuviese indicado, y su manejo posterior. Trabajamos juntamente con el servicio de Oncología Médica y Oncología Radioterápica para ofrecer al paciente un tratamiento global de su cáncer. Pocas especialidades pueden ofrecer un abanico asistencial tan amplio al paciente.

Será el urólogo quién realice la intervención quirúrgica, pero también quien indique el tratamiento posterior, siempre en un entorno seguro para el paciente y con un abordaje multidisciplinar. Gran parte de las intervencio-

nes quirúrgicas uro-oncológicas se realizan con técnicas de mínima invasión y endoscópicas, siendo la recuperación rápida y el postoperatorio llevadero. La urología es una de las especialidades pioneras en el uso del acceso de mínima invasión.

Organizamos semanalmente reuniones del Comité de tumores urológicos, donde se discute sobre los pacientes que son candidatos a tratamientos multimodales, en estrecha coordinación con los servicios de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Anatomía Patológica, Radiología, Medicina Nuclear y Farmacia Hospitalaria.

En cuanto a la estructura del libro, este lo dividimos en tres bloques con aproximadamente 7-10 capítulos en cada uno, siguiendo una cierta homogeneidad en su distribución. Como complemento digital a este libro os informamos que la mayoría de los capítulos se impartirán en formato telemático, como si fuera una clase, por parte de los miembros del Servicio de Urología del CAHU. Estos capítulos quedarán grabados y se podrá acceder a los mismos en cualquier momento a través de www.fundacionurologicajulianclaveria.com, la página web de la Fundación.

En la medicina actual, donde perseguimos la individualización de los tratamientos y el seguimiento de nuestros pacientes, no se puede concebir una patología como la oncológica sin la participación de todos y cada uno de los estamentos en su atención.

El paciente que acude a su médico de cabecera para pedirle consejo sobre qué tratamiento será el mejor o si hacerse o no una determinada prueba, o el que acude a urgencias preguntándome si los síntomas que refiere tienen relación con el tratamiento que ha iniciado o con el tumor que padece, todas estas son situaciones que habitualmente ocurren y el ofrecer a los profesionales una visión general, sencilla y práctica de estas patologías en definitiva ayuda a atender de una manera más global e integral a estos pacientes complejos y contribuye a darles seguridad y tranquilidad.

Confiamos realmente que este manual pueda ser de utilidad y conseguir llenar las lagunas que podamos tener en alguna de estas patologías, para que nuestros pacientes en definitiva salgan beneficiados.

Con toda la ilusión del mundo:

DR. LUIS RODRÍGUEZ VILLAMIL
Presidente de la Fundación Urológica Julián Clavería

BLOQUE 1

CÁNCER DE PRÓSTATA

INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

PELAYO SUÁREZ SAL, REBECA BLANCO FERNÁNDEZ, BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ

EPIDEMIOLOGÍA

EL CÁNCER DE PRÓSTATA (CaP) es la neoplasia más prevalente en hombres, siendo el segundo en incidencia con una estimación de > 1.4 millones de diagnósticos en el mundo en 2020. Estos datos conllevan una mortalidad de > 300.000 pacientes al año (aprox. 7% de todas las muertes), por lo que el CaP globalmente es la quinta causa de muerte por cáncer [1-3].

Esta incidencia y mortalidad está directamente relacionada con el desarrollo económico. La posibilidad de diagnosticar un CaP en un varón de 79 años en un país desarrollado es de 1:6, frente a 1:49 en países en vías de desarrollo. La tasa de incidencia anual más baja se registra en países asiáticos, mientras que la más alta se observa en Norteamérica, Escandinavia y Australia [2].

En la década de los años '90 se registró un aumento en la incidencia de CaP, relacionado con un mayor diagnóstico secundario al screening basado en el PSA, aumentando el diagnóstico de CaP localizado y en algunos casos provocando un sobrediagnóstico de CaP [4].

En España el CaP es la primera entidad oncológica en incidencia en el varón (30.884 nuevos casos en el año 2022), esto va a suponer unas 6.000 muertes al año, por lo que constituye la tercera neoplasia en mortalidad [5].

FACTORES DE RIESGO

Se ha identificado una cantidad elevada de factores de riesgo potenciales asociados al desarrollo del CaP, tanto genéticos y ambientales.

Edad: El CaP es uno de los tumores que presenta mayor relación con la edad. La enfermedad rara vez se diagnostica en varones menores de 40 años, y la incidencia aumenta con la edad. La prevalencia de CaP en varones sin evidencia clínica de tumor es mucho más alta que la tasa de enfermedad diagnosticada clínicamente [3].

Historia familiar / CaP hereditario: Los antecedentes familiares y el origen étnico se asocian con una mayor incidencia de CaP, lo que sugiere una predisposición genética. Los varones afro-americanos presentan la mayor incidencia de CaP, también se ha descrito que presentan niveles de PSA más altos, scores Gleason mayores y un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico. El CaP es el doble de frecuente en raza negra que en blanca y la asiática [3, 6].

Solo un pequeño porcentaje de los pacientes tiene un verdadero CaP hereditario, definido como: > 3 familiares afectados, CaP en tres generaciones sucesivas o > 2 varones diagnosticados antes de los 55 años. El CaP hereditario se asocia con un inicio de la enfermedad de 6 a 7 años antes, pero la agresividad de la enfermedad y el curso clínico no parecen diferir en otros aspectos [3].

Tabla de Riesgo de presentar cáncer de próstata [7]

Antecedentes familiares	RR (IC95%)*
Ninguno	1
Padre afectado	2.17 (1.90-2.49)
Hermano afectado	3.37 (2.97-3.83)
Pariente de primer grado afectado, con edad inferior a 65 años al momento del diagnóstico	3.34 (2.64-4.23)
>2 parientes de primer grado afectados	5.08 (3.31-7.79)
Pariente de segundo grado afectado	1.68 (1.07-2.64)

*IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo

Factores genéticos: Se han identificado > 100 loci génicos relacionados con el CaP. Estudios clínicos de cohortes ha mostrado tasas del 15% al 17% de casos con mutaciones de la línea germinal independientemente del estadio. Las variantes patogénicas se identificaron con mayor frecuencia en BRCA 2 (4.5%), CHEK2 (2.2%), ATM (1.8%) y BRCA 1 (1.1%).

Existe una coagregación del CP con el Ca de mama: BRCA1 y BRCA2 son los responsables de esta relación. En pacientes portadores de mutaciones BRCA1 se duplica el riesgo de CP. Si la mutación se da en BRCA2, el aumento del riesgo es de 5 a 7 veces superior (tumores que aparecen antes y se estima que con mayor agresividad) [3, 8].

Síndrome metabólico: La HTA y la circunferencia abdominal > 102 cm se han asociado con más riesgo de CaP, pero por el contrario, tener > 3 componentes del síndrome metabólico se asocia con un riesgo reducido [3].

Diabetes / Metformina: Se ha observado que el uso de metformina (no otros agentes hipoglucemiantes) disminuye el riesgo de diagnóstico de CaP, aunque esta conclusión es controvertida y no se aconseja como medida preventiva [3].

Obesidad: Se asocia con un incremento de riesgo de CaP de alto grado, y con un menor riesgo de CaP de bajo grado [3].

Factores dietéticos: La función exacta que desempeña la alimentación en el desarrollo del CaP no está clara, se han estudiado varios factores, pero todavía hay escasez de estudios de calidad. En consecuencia no se pueden sugerir estrategias preventivas eficaces [3].

Los varones que comen mucha carne roja o productos lácteos altos en grasa parece que tienen una probabilidad ligeramente mayor de CaP. Alimentos ricos en Vit E y D, Zinc, Selenio, carotenoides disminuyen el riesgo de CaP.

La ingesta de alcohol aumenta el riesgo, pero también la abstinencia total, los alimentos ricos en antioxidantes disminuyen el riesgo.

Factores ocupacionales: Exposición ocupacional al óxido de cadmio; trabajo en turnos de noche se asocian con un mayor riesgo de CaP.

Factores hormonales: Los inhibidores 5 alfa reductasa pueden reducir levemente el desarrollo CaP de bajo grado, pero pueden aumentar también muy levemente el de CaP de alto grado, aunque no parece afectar a la mortalidad por CaP.

La suplementación con testosterona en los varones hipogonádicos no aumenta el riesgo de CaP.

Otros: Infección por gonococo y VPH 16, varones con enfermedad inflamatoria intestinal se asocian a mayor riesgo de CaP, mientras que la exposición a radiación UVA, la circuncisión y una frecuencia eyaculatoria alta (>21 veces al mes) se asocian a un menor riesgo [3].

Anatomía patológica

El adenocarcinoma acinar es la entidad más frecuente (95%). Las variantes con peor pronóstico son el de células en anillo de sello, el sarcomatoide y el pleomórfico de células grandes [9].

Clasificación de los tumores de próstata WHO 2022 [9]

Epithelial tumors of the prostate
Glandular neoplasms of the prostate
Cystadenoma
Prostatic intraepithelial neoplasia, high grade
Intraductal carcinoma
Acinar adenocarcinoma
Ductal adenocarcinoma
Treatment-related neuroendocrine prostatic carcinomas
Squamous neoplasms of the prostate
Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma
Adenoid cystic (basal cell) carcinoma
Mesenchymal tumors unique to the prostate
Stromal tumors of the prostate
Stromal tumor of uncertain malignant potencial
Stromal sarcoma

El CaP es un tumor heterogéneo, y en ocasiones multifocal o con distintos patrones de crecimiento en la misma muestra, esto llevó a Donald Gleason a considerar en cada tumor un grado para el patrón primario (el predominante) y otro para el secundario.

Desde que Donald Gleason lo describió en 1992, los 5 grados se han ido convirtiendo en 3 (bien diferenciado), 4, 5 (anaplásico). La suma de Gleason (GS) o suma de los grados (entre 6 y 10) tiene un valor pronóstico impor-

tante: GS 6 buen pronóstico, GS 7 pronóstico intermedio y GS 8 –10 mal pronóstico.

Un gran avance que se ha producido ha sido con la actualización de la clasificación de la International Society of Urological Pathology (ISUP) del año 2014, lo que se hizo fue desglosar a los pacientes de riesgo intermedio, en aquellos con riesgo intermedio-bajo (domina el patrón 3) y aquellos pacientes con riesgo intermedio-alto (domina el patrón 4).

Equivalencia entre suma de Gleason y los grados ISUP [10]

Gleson	Grado ISUP*
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9-10	5

*ISUP: International Society of Urological Pathology

ESTADIFICACIÓN

Vamos a diferenciar entre dos tipos de estadificación: La clínica y la anatomopatológica.

- **La anatomopatológica** está basada en el análisis histológico de la pieza tras la cirugía (grado del tumor, márgenes quirúrgicos, enfermedad extracapsular, invasión de vesículas seminales, afectación de ganglios), está basada en el grado de Gleason, ISUP 2014.
- **La clínica** está basada en parámetros pretratamiento (TR, PSA, resultado de la biopsia y estudios radiológicos), está basada en la clasificación TNM.

Clasificación TNM del CaP [3]

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 No hay evidencia de tumor primario

T1 Tumor no aparente clínicamente, no palpable

T1a Tumor encontrado de forma incidental < 5% de tejido prostático resecaado
T1b Tumor encontrado de forma incidental > 5% de tejido prostático resecaado
T1c Tumor identificado en biopsia con aguja (ej: por PSA elevado)

T2 Tumor palpable y confinado a la próstata

T2a Tumor que ocupa la mitad o menos de un lóbulo
T2b Tumor que ocupa más de la mitad de un lóbulo, pero no los dos
T2c Tumor que ocupa ambos lóbulos

T3 Tumor que se extiende más allá de la capsula prostática

T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral
T3b Invasión de vesículas seminales

T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes excluyendo las vesículas seminales: esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y/o pared pélvica

N Ganglios linfáticos regionales

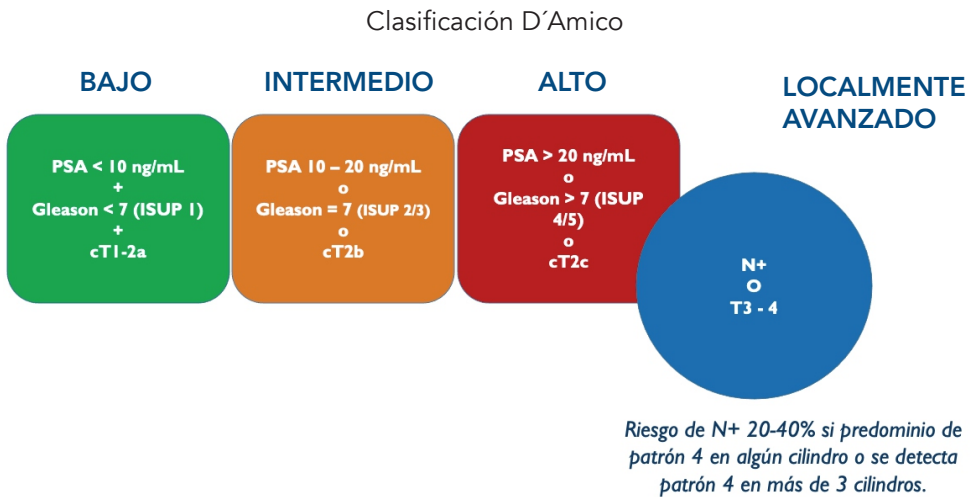
NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0 Ganglios linfáticos regionales no afectados
N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M Metástasis a distancia

M0 No hay metástasis a distancia
M1a Metástasis en ganglios linfáticos no regionales
M1b Metástasis óseas
M1c Metástasis en otros sitios (viscerales o partes blandas)

GRUPOS DE RIESGO

Todo esto nos permite clasificar a los pacientes en grupos de bajo, intermedio o alto riesgo. Una de las clasificaciones más utilizadas es la de D'Amico.



Cuando hay un patrón 4 dominante hay que recurrir a un estudio de extensión, para descartar una afectación local y a distancia [3].

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno más frecuente en varones, cuya incidencia depende principalmente de la edad.

En general, el CaP es poligénico y puede haber otros factores de riesgo que estén implicados, desde la genética a algunos factores ambientales como la alimentación.

No existen datos concluyentes que puedan respaldar medidas preventivas o dietéticas específicas para reducir el riesgo de desarrollar CaP.

Se diferencian dos tipos de estadificación: la clínica y la anatomopatológica.

Se dispone de muchas clasificaciones distintas para estratificar a los pacientes en función del riesgo de afectación. La más utilizada es la de D'Amico en riesgo bajo, intermedio y alto.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Eur Urol* 2016. 70:862-74. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.043
- [2] GLOBOCAN 2020. Globocan database. International Agency for Research on Cancer. IARC. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
- [3] Mottet N, Cornford P, Van Den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate, Eberli D, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. <https://uroweb.org/guidelines7prostate-cancer>
- [4] Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res* 2009. 53:171-84. DOI: 10.1002/mnfr.200700511
- [5] REDECAN 2022. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <http://redecan.org/es>
- [6] Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS Genet* 2011. 7(5):e1001387. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001387
- [7] Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003. 97:1894-903. DOI: 10.1002/cncr.11262
- [8] Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Eur Urol* 2020. 77(1):24-35. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.025
- [9] Netto GJ, Amin AB, Berney DM, Comperat EM, Gill AJ, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs –Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol* 2022. 82(5):469-482. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.07.002
- [10] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathology* 2016. 40:244-52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530

CÁNCER DE PRÓSTATA: DIAGNÓSTICO. MARCADORES, RESONANCIA Y BIOPSIA

LAURA ALONSO CALVAR, VIRGINIA GARCÍA-TERENTE FERNÁNDEZ, BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ

EL CRIBADO POBLACIONAL tiene como objetivo identificar individuos con riesgo de padecer cáncer de próstata (CaP) con el objetivo de diagnosticar casos de enfermedad localizada y así reducir la mortalidad por esta enfermedad.

1. SCREENING Y DETECCIÓN PRECOZ

La EAU (European Association of Urology) recomienda que se debe explicar al paciente claramente riesgos y beneficios del cribado con PSA.

Los pacientes que cumplen criterios para realizar este cribado son aquellos con una esperanza de vida de al menos 15 años. Ese cribado consistiría en relizar una analítica con niveles plasmáticos de PSA a aquellos pacientes con alto riesgo de padecerlo; es decir:

- A partir de los 50 años
- A partir de los 45 años si presentan antecedente familiar de CaP.
- A partir de los 45 años en hombres de descendencia africana.
- A partir de los 40 años en pacientes con mutación BRCA2*
*(0,2-0,3% de la población general).

La frecuencia con la que deberíamos solicitar PSA se basa en los niveles basales del mismo. Así, en pacientes con PSA >1 ng/ml a los 40 años o PSA >2 ng/ml a los 60 años, podríamos ofrecer un seguimiento cada 2 años. En pacientes asintomáticos con PSA entre 3-10 ng/ml y un tacto rectal normal, nos recomiendan utilizar alguna de las herramientas para valorar la indicación de biopsia prostática; como por ejemplo, las calculadoras de riesgo o la Resonancia Magnética Multiparamétrica prostática (RMmp).

2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para realizar el diagnóstico clínico del CaP, nos basaremos fundamentalmente en:

Tacto rectal: aproximadamente un 18% de los casos se detecta únicamente por el tacto rectal patológico, independientemente de los niveles de PSA [1]. Un tacto patológico junto con un PSA elevado, duplica el riesgo de una biopsia prostática positiva y además, se asocia a un grado ISUP más alto en la biopsia [2, 3].

PSA: Es un antígeno órgano específico, pero no cáncer específico, por lo que puede estar elevado en condiciones benignas y podría disminuir incluso a la mitad en casos de tratamientos con finasterida o dutasteride [4]. Ante una elevación de PSA, debemos siempre realizar una segunda analítica de confirmación, puesto que al tratarse de un parámetro que puede verse modificado por distintos contextos, el hecho de presentarse un segundo PSA (aproximadamente 4 semanas después) más bajo podría reducir la indicación de biopsia hasta en un 16,8% de los casos [5]. Por tanto, el PSA supone un parámetro diagnóstico y pronóstico.

Densidad de PSA: es el nivel de PSA en relación con el volumen prostático; de modo que cuanto mayor sea, más probable de que exista un CaP clínicamente significativo, considerándose el límite en 0,15 ng /ml / cc [6].

Velocidad de PSA: aumento anual absoluto (ng/ml/año).

PSA-DT: aumento exponencial del PSA a lo largo del tiempo. Requiere un mínimo de 3 mediciones separadas un mínimo de 4 semanas y mejor del último año. En la práctica clínica diaria, tiene más utilidad como parámetro vinculado con metástasis e identifica pacientes con alto riesgo de CaP resistente a la castración no metastásicos, que podrían beneficiarse de las nuevas terapias (umbral de PSA-DT < 10 meses) [7].

3. BIOMARCADORES

Plasmáticos: Están destinadas a disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias. Actualmente solo disponibles en ensayos clínicos. Utilizan una tecnología que se centra en la estructura del PSA, midiendo un panel de calicreínas en suero o plasma. De momento, han demostrado una mejor predicción de CaP clínicamente significativo en hombres con PSA entre 2-10 ng/ml [8]. Existen el PHI, el 4K Score (que combina distintas calicreínas con edad, TR y biopsia previa) e IsoPSA.

Urinarios:

PCA3: El gen 3 del cáncer de próstata (PCA3) es un biomarcador de ARN sobreexpresado que es detectable en los sedimentos de orina obtenidos después de masaje prostático. Aumenta con el volumen prostático, pero hay dudas de que pueda predecir de forma independiente el grado ISUP. A día de hoy, su indicación es valorar la necesidad de repetir biopsia después de una biopsia inicialmente negativa, pero en la práctica clínica parece tener una utilidad incierta, con baja sensibilidad, aunque alta especificidad y valor predictivo positivo; si bien es cierto que parece que combinar su resultado con los hallazgos de la RMmp podría mejorar la estratificación del riesgo [9].

SelectMDX: Es un test genético que evalúa los niveles de ARNm de dos biomarcadores HOXC6 y DLX1 para proporcionar una estimación del riesgo de presencia de CaP en biopsia, así como la presencia de cáncer de alto riesgo. Combinar SelectMDX y RM en hombres con un PSA entre 3–10 ng/mL tuvo un valor predictivo negativo (VPN) del 93 % [10].

MiPS: Fusiona PSA, PCA3 y el gen de fusión de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y el gen ERG se puede detectar en el 50% de los CaP. Actualmente en investigación.

ExoDX: Estudia la expresión de 3 genes para CaP de alto grado, pudiendo evitar hasta un 27% de biopsias innecesarias. Actualmente en investigación.

4. TÉCNICAS DE IMAGEN

Actualmente, es conocido que la ecografía transrectal estándar no es fiable para detectar CaP y que la rentabilidad en el diagnóstico de lesiones hipoecoicas es insignificante.

Es por eso que nos centraremos en el papel de la RMmp.

Resonancia Magnética Multiparamétrica de Próstata: En los últimos años, la RMmp de próstata ha ido ganando terreno en el diagnóstico de CaP, ya que ha conseguido mejorar los datos de detección tanto en pacientes naive como en pacientes con biopsias previas negativas.

Existe una correlación entre los resultados de la RMmp y las piezas de prostatectomía radical, lo que otorga a la resonancia una alta sensibilidad para detección y localización de tumores ISUP>2, especialmente en casos de diámetros >10 mm.

En un metanálisis Cochrane que comparó RMmp con biopsias de 20 cilindros en pacientes sin biopsia previa y con biopsias sucesivas, se concluyó que la resonancia tenía una sensibilidad de 0,91 (IC 95 %: 0,83–,95) y una

especificidad de 0,37 (IC del 95 %: 0,29–,46) para cánceres de grado ISUP > 2 [11].

Para los cánceres de grado ISUP > 3, la sensibilidad y especificidad de la resonancia fueron de 0,95 (IC del 95 %: 0,87 a 0,99) y 0,35 (IC 95%: 0,26-0,46), respectivamente. La resonancia magnética es menos sensible para identificar el CaP de ISUP 1 [12].

El resultado de la RMmp se informa en base a una puntuación denominada PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), cuyo resultado es predictor independiente del CaP clínicamente significativo.

Las probabilidades de una BP positiva depende de la densidad de PSA. Lesiones PIRADS 1-2 suponen una probabilidad de CaP clínicamente significativo en la biopsia del 3% al 18% en función de tumores de bajo o de alto riesgo respectivamente. En caso de PIRADS 3, la probabilidad va del 4% al 29%; y las lesiones PIRADS 4-5 suponen un riesgo del 31 al 77% [13].

Una de las desventajas de esta prueba de imagen es que es radiólogo-dependiente y precisa de experiencia previa en este tipo de pruebas, por lo que es necesario mejorar la estandarización y reproducibilidad del lector para mejorar el rendimiento diagnóstico.

Por otro lado, las ventajas son múltiples. En comparación con la biopsia sistémica, permite disminuir el número de biopsias, reducir la tasa de detección de CaP de bajo grado y, además, es una herramienta útil para la estratificación del riesgo, ya que combinar datos clínicos, hallazgos de resonancia magnética y (quizás) otros biomarcadores ayudará, en el futuro, a definir aquellos pacientes que pueden

- Solicitarla en todos los pacientes antes de primera biopsia.
- En pacientes sin biopsia previa, a aquellos con una RMmp positiva (PIRADS \geq 3).
- En pacientes con biopsia previa negativa, a aquellos con RMmp negativa
- (PIRADS \leq 2) y sospecha clínica alta de CaP.

5. BIOPSIA DE PRÓSTATA (BP)

La necesidad de una biopsia de próstata se basa en el nivel de PSA, la densidad de PSA, otros biomarcadores y/o el TR sospechoso y/o pruebas de imagen.

La estratificación del riesgo es una herramienta para reducir las biopsias innecesarias, de modo que hay que considerar siempre edad, comorbilidad

y consecuencias terapéuticas previamente a tomar la decisión de realizar una BP.

La EAU insiste en que una elevación de PSA por sí sola no es indicación de BP, si no que, como ya habíamos comentado previamente, esa elevación debe confirmarse con una segunda analítica unas semanas después bajo condiciones estandarizadas; es decir, sin eyaculación, manipulaciones ni infecciones del tracto urinario que puedan influir en el resultado.

¿Se necesita algún tipo de profilaxis previa a la BP?

En el caso de la BP por vía transperineal se recomienda cefalosporinas en monodosis para cubrir microorganismos de la piel, sin necesidad de cubrir los rectales.

Se ha constatado que el uso excesivo de quinolonas ha provocado un importante aumento de las resistencias a las mismas, por lo que actualmente de desaconseja su uso.

Todavía no está claro cuál es el mejor protocolo de profilaxis en el caso de la vía transrectal, Lo ideal sería aquella dirigida según cultivo de heces o hisopo rectal. Otra alternativa es el uso de profilaxis aumentada mediante dos o más clases de antibióticos. Y otra pauta que puede utilizarse es la de antibióticos alternativos, como fosfomicina-trometramol, cefalosporina, aminoglucósido.

¿Y por qué vía realizaremos la biopsia? A día de hoy, puede realizarse tanto por vía transperineal como transrectal, puesto que las tasas de detección son equiparables [14]; sin embargo, sí hay evidencia de que la vía transperineal reduce el riesgo de infección posterior.

Las estrategias de biopsia son múltiples:

Sistemática por ecografía: En la que se recogen cilindros bilaterales, de ápex a base, un mínimo de 8 o 12 en caso de próstatas más grandes. En este caso, si existieran áreas sospechosas por TR o por RMmp, habría que tomar cilindros adicionales de las mismas; de 3 a 5.

Saturación por ecografía: Haciendo un barrido más amplio de la próstata, con más cilindros recogidos. Se utiliza en caso de pacientes con BP negativas en los que persiste la sospecha clínica.

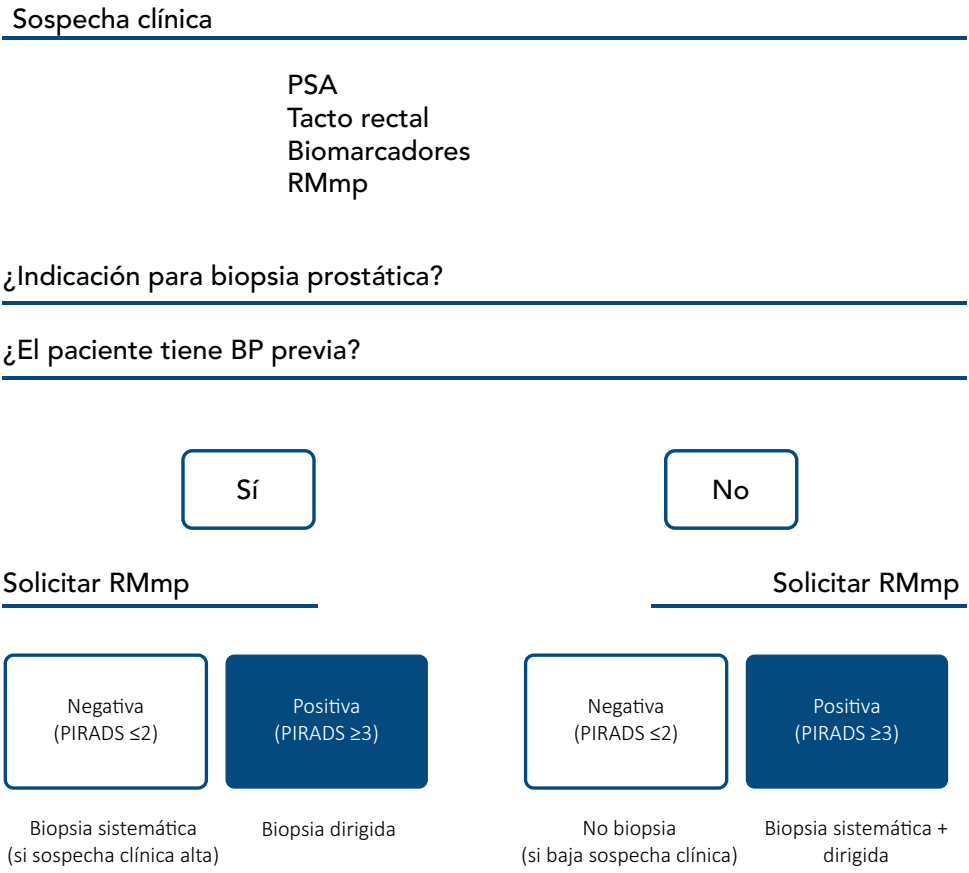
Biopsia por fusión. El único metaanálisis que ha comparado fusión transperineal con transrectal muestra una mayor sensibilidad para detección de CaP clínicamente significativo en el abordaje transperineal, 86% vs. 73%,

sobre todo en caso de tumores anteriores. Se recomienda la toma de 3 a 5 cilindros de cada lesión sospechosa [15].

¿Y en el caso de biopsia negativa previa, cuándo deberíamos plantearnos repetirla?

- En el caso de una RMmp con lesiones PIRADS >3
- PSA en aumento y/o persistentemente elevado
- Tacto rectal sospechoso
- Carcinoma intraductal como hallazgo único en la biopsia previa, ya que aumenta el riesgo de presentar CaP de alto riesgo asociado.

Tabla 1: RMmp (Resonancia Magnética Multiparamétrica), BP (biopsia prostática)



Leyenda tabla 1: RMmp (Resonancia Magnética Multiparamétrica), BP (biopsia prostática)

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022696>
- [2] Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977/>
- [3] Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223879/>
- [4] Habib, F.K., et al. Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. 46: 137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9135694/>
- [5] Nordstr.m, T., et al. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108: djw165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418620/>
- [6] Omri, N., et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*, 2020. 80: 1444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/>
- [7] Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/>
- [8] Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107: djv095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/>
- [9] Ploussard, G., et al. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. 18: 1013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016891/>
- [10] Lendinez-Cano, G., et al. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naive patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate*, 2021. 81: 857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184761/>
- [11] Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: Cd012663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>
- [12] Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/>

- [13] Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*, 2021. 127: 175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/>
- [14] Penzkofer, T., et al. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2021. 31: 9567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991226/>
- [15] Bryk, D.J., et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology*, 2017. 102: 178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871829/>

BIOPSIA PROSTÁTICA POR FUSIÓN: CRITERIOS PARA SU PETICIÓN, USO RACIONAL DE RECURSOS Y EJEMPLO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

MANUEL RIVAS DEL FRESNO

EN ESTE CAPÍTULO presentamos el algoritmo para la petición de biopsia prostática por fusión. Este algoritmo se consensuó en la Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias en la primavera-verano de 2022. El objetivo es racionalizar la petición de dicha prueba diagnóstica, pues el Principado de Asturias no tiene recursos suficientes para realizar dicha técnica de biopsia a todos los pacientes con PSA elevado y existen otras alternativas, que se indican en este algoritmo.

El cáncer de próstata (CaP) se considera uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina, además de constituir la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones en todo el mundo [1].

En España, según datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), el CaP es el primer tumor en incidencia en los hombres, seguido por el de pulmón y el de colon. En 2018 se estimaron 31.728 nuevos casos diagnosticados con 139 casos por cada 100.000 hombres. En España ese mismo año fallecieron 7.120 hombres por causa de un CaP (el 8,6% de todas las muertes por cáncer masculino), constituyendo la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en los varones, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal [2].

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata depende en gran medida de la determinación en sangre del Antígeno Prostático Específico (Prostate Specific Antigen-PSA) y del tacto rectal (TR). Ambas pruebas no son espe-

cíficas, por lo que un resultado positivo aconseja la realización de una biopsia de próstata para confirmar el diagnóstico.

En la biopsia se toman varias muestras de tejido de la próstata y se examinan bajo un microscopio para saber con precisión mediante estudio anatomopatológico si el crecimiento prostático es benigno o existen células malignas. Se utiliza el sistema de puntuación de Gleason, basado en patrones arquitectónicos del tumor y que aporta información pronóstica.

El primer paso para determinar el grado de Gleason es conocer su escala de puntuación:

Al observar las células bajo un microscopio, el médico asigna un número (o grado), a las células de cáncer en la próstata entre el 1 y el 5.

Este grado se basa en la alteración celular.

El grado 1 significa que las células se asemejan a las células prostáticas normales. El grado 5 significa que las células se diferencian de una forma importante a las células prostáticas normales.

- La mayoría de los cánceres de próstata contienen células con grados diferentes, por lo que se escogen los dos grados más frecuentes. Se visualizan en cada cilindro de biopsia, valorando en primer lugar el patrón más frecuente de la muestra y en segundo lugar el segundo patrón más frecuente.
- El valor de la puntuación se consigue sumando los dos grados escogidos. Así, si los grados más frecuentes fueron 3 y 4, el grado de Gleason sería 7.
- Puede existir un patrón terciario, pero no entra en la suma de los dos patrones más predominantes, salvo que sea el peor patrón (por ejemplo 3+3+5).

Actualmente la puntuación más baja asignada a un tumor es grado 3. Las puntuaciones menores a 3 muestran células normales a casi normales.

Se ha creado un sistema de 5 grupos de grados (grados ISUP International Society of Urological Pathology), que describe cómo se comportará un cáncer y cómo responderá al tratamiento:

Grupo de grado 1: Puntuación de Gleason de 6 o menos (bajo grado).

Grupo de grado 2: Puntuación de Gleason de $3 + 4 = 7$ (grado mediano).

Grupo de grado 3: Puntuación de Gleason de $4 + 3 = 7$ (grado mediano).

Grupo de grado 4: Puntuación de Gleason de 8 (cáncer de grado alto).

Grupo de grado 5: Puntuación de Gleason de 9 a 10 (grado alto).

El grado ISUP global tiene en cuenta todas las biopsias positivas para carcinoma, al estimar la extensión total de cada grado de Gleason. De este modo, si tres sitios de biopsia están compuestos en su totalidad por Gleason de grado 3 y un sitio de biopsia de Gleason de grado 4 únicamente, el grado ISUP global sería 2 (es decir, GS 7 [3+4]) o 3 (es decir, GS 7 [4+3]), dependiendo de si la extensión del grado 3 de Gleason excede o no la del grado 4.

Cuanto más bajo sea el grupo de grado, mayor será la probabilidad del éxito del tratamiento. Un grupo más alto significa que es más probable que el tumor recurra o se disemine.

Para la detección y la estadificación clínica se usan los niveles séricos de PSA, la puntuación de Gleason de la biopsia y el TR [3]. Sin embargo, estas herramientas de evaluación no clasifican con precisión a los pacientes con CaP, lo que conduce a un sobrediagnóstico y sobretratamiento en el caso de los tumores indolentes 4, de hecho, lo que se estima es que aproximadamente al 75% de los pacientes que no tienen CaP, se les realiza biopsia de próstata [5]. Por el contrario, varios pacientes pueden tener CaP a pesar de los bajos niveles de PSA. Se han desarrollado numerosos marcadores moleculares, tanto en sangre como en orina, para superar las limitaciones de la prueba de PSA, pero el informe de evaluación realizado por la Agencia Canaria de Evaluación de Tecnologías Sanitarias por encargo del Ministerio de Sanidad (2021) [6] dice:

“Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en orina SelectMDx, ni del test en sangre PHI para la identificación del CaP con el objetivo de orientar la toma de decisiones sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Únicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación”

La biopsia de próstata es esencial en pacientes en los que se sospecha carcinoma de la glándula, no sólo para diagnosticar la neoplasia sino también para proporcionar datos del patrón histológico de agresividad del tumor que permitan planificar, junto con otras características clínicas, una estrategia terapéutica adaptada al pronóstico estimado [7]. En muchos casos se producen sesgos y deficiencias en la obtención de las muestras o en la interpretación de las mismas que no permiten una clasificación perfecta.

Se utilizan diferentes técnicas para realizar la biopsia de próstata: la biopsia transrectal guiada por ecografía (técnica clásica, ETR), la biopsia transrectal guiada por fusión de resonancia magnética y ecografía transrectal y la biopsia perineal guiada mediante fusión de resonancia magnética y ecografía transrectal. También está la técnica de biopsia in bore realizada directamente durante la realización de la resonancia multiparamétrica y que habitualmente la realizan los radiólogos.

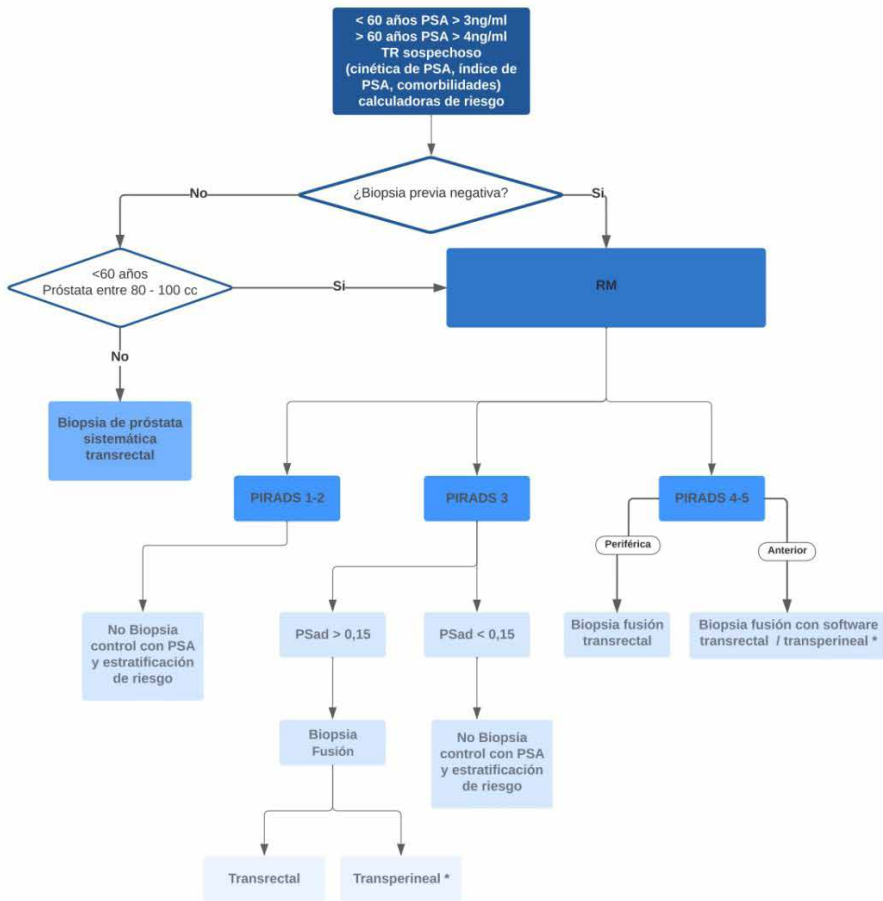
Con la técnica clásica también llamada sistemática, se punciona la próstata a través del recto para tomar entre 10 y 12 pequeños fragmentos de diferentes zonas de la próstata. Con la técnica clásica se realiza un mapeo de la próstata, pero pueden existir lesiones cancerosas en zonas no biopsiadas.

La ETR presenta las siguientes limitaciones:

- En pacientes con tacto rectal y/o PSA sugestivos de CaP que han sido sometidos a biopsia guiada por ecografía, en el 60 % no se detecta malignidad. Es decir, de cada 100 pacientes a los que se realiza una biopsia de próstata con sospecha de carcinoma de próstata, solamente en 40 se diagnostica cáncer de próstata y 60 han sufrido un procedimiento invasivo, con la posibilidad de efectos adversos y resultado de benignidad.
- Con la ecografía pueden no detectarse zonas sospechosas y por lo tanto, las biopsias se realizan «a ciegas», de hecho, se realiza un mapeo de toda la próstata sin poder ver dónde está el cáncer.
- Determinadas partes de la próstata, zona anterior y el ápex, son muy difíciles de biopsiar con esta técnica y un cáncer en estas zonas puede pasar desapercibido.
- Al realizar la punción de la próstata a través del recto existe un mayor riesgo de infección (prostatitis y en ocasiones cuadros graves sépticos) y necesidad de ingreso en el hospital.
- Se caracteriza por un valor predictivo negativo bajo, dado que hasta un 30% de pacientes con una primera biopsia negativa presentan CaP [8].

Figura 1. Algoritmo de actuación para la solicitud de una biopsia prostática.

ALGORITMO BIOPSIA PROSTÁTICA POR FUSIÓN DE IMÁGENES



*Resumen Indicaciones biopsia fusión transperineal

1. Resonancia con lesión medible por criterios PI-RADS 3-4-5 localizada en zona anterior / zona transicional (valoración individual en cada caso)
2. En caso de dichas localizaciones si alta sospecha y PI-RADS 2
3. Biopsia previa por fusión cognitiva negativa y persistencia de indicación
4. Indicación de biopsia por saturación (transperineal sin fusión)
5. Biopsia de confirmación VA, siempre que cumpla criterios de imagen.
6. Biopsia de control tras tratamiento focal cumpliendo indicaciones de imagen previas

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-An update. *CancerEpidemiologyBiomarkers and Prevention*. 2016.
- [2] Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Principales causas de muerte por grupos de enfermedades. Madrid. 2018.
- [3] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011
- [4] Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2010;
- [5] Heijnsdijk EAM, Der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, De Koning HJ. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009
- [6] del Pino Sedeño T, Trujillo Martín MM, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, Infante Ventura D, Hernández Yumar A, AbtSacks A, Rodríguez Rodríguez L, de Armas Castellano A, Estaña D, González Hernández Y, León Salas B, Ayala Díaz N, Cipriano O, de Pascual Medina AM, Rueda Domínguez A, Fernández Gómez JM, Pablos Rodríguez P, Clavo Varas B, Expósito Afonso IJ, Nazco Deroy A, SerranoAguilar P. Marcadoresmoleculares para la detección de cáncer de próstata significativo.Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de laSalud; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- [7] Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo González-Durana M. Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstatacon fusión de imágenes –resonancia magnética y ecografía transrectal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluaciónde Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- [8] Ukimura O, Coleman JA, De La Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: Indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(2):214-230. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.033
- [9] Donna P. Ankerst, Johanna Straubinger a, Katharina Selig a, Lourdes Guerrios c, Amanda De Hoedt d, Javier Hernandez b, Michael A. Liss b, Robin J. Leach b, Stephen
- [10] J. Freedland d,e, Michael W. Kattan f, Robert Nam g,h, Alexander Haesei, Francesco Montorsij,k, Stephen A. Boorjian l, Matthew R. Cooperberg m, Cedric Poyet n, Emily Vertosick, Andrew J. Vickers. A Contemporary Prostate Biopsy Risk Calculator Based on Multiple Heterogeneous Cohorts. *EuropeanUrology*, 2018-08-01, Volumen 74, Número 2, Páginas 197-203, 2018. EuropeanAssociation of Urology

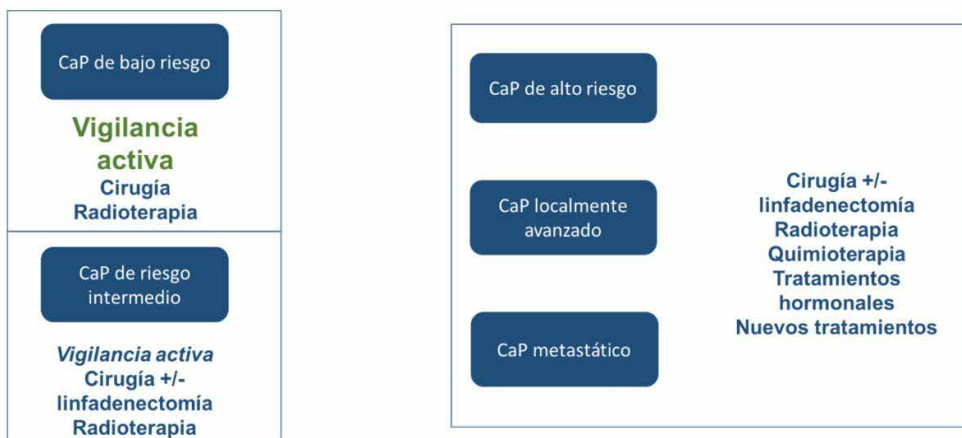
VIGILANCIA ACTIVA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

REBECA BLANCO FERNÁNDEZ, PELAYO SUÁREZ SAL, LUIS RODRÍGUEZ VILLAMIL

EL CÁNCER DE PRÓSTATA es el segundo tumor más diagnosticado en los varones con una incidencia de 160:100000 habitantes en función del área geográfica estudiada. La prevalencia de este tipo de cáncer aumenta en función de la edad, alcanzando un valor de 59% en varones mayores de 79 años [1].

En las décadas anteriores el tratamiento del cáncer de próstata se basaba en tres pilares la cirugía, el tratamiento radioterapéutico y los tratamientos hormonales. Hoy en día, con el fin de disminuir los efectos secundarios derivados del tratamiento de ésta patología, se han propuesto diferentes manejos terapéuticos

Tabla 1. Tratamientos del cáncer de próstata según su estadiaje.



La vigilancia activa es un tratamiento conservador, con intención curativa, que se ofrece a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo, disminuyendo las tasas de sobretratamiento y los efectos secundarios derivados de los mismos sin que ello suponga un compromiso para la supervivencia a largo plazo. Siempre que se indique un tratamiento con vigilancia activa el paciente debe ser informado de los riesgos derivados del mismo, como son la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis. Además, se le ha de explicar que puede abandonar esta estrategia terapéutica en cualquier momento del seguimiento.

Cuando hablamos de vigilancia activa no debemos confundirlo con la espera vigilada. La espera vigilada es un manejo ofrecido a pacientes con carácter paliativo, en cualquier estadio de la enfermedad y en los que el seguimiento varía en función de la evolución del paciente. La vigilancia activa debe ofrecerse a pacientes con tumores prostáticos de bajo riesgo, con esperanza de vida superior a 10 años y debe de llevarse a cabo un seguimiento previamente establecido (Tabla 2).

Tabla 2. Comparativa vigilancia activa y espera vigilada.

	VIGILANCIA ACTIVA	ESPERA VIGILADA
Tipo de tratamiento	Curativo	Paliativo
Pacientes candidatos	Esperanza de vida >10 años	Esperanza de vida <10 años
Clasificación tumoral	Cáncer de próstata de bajo riesgo	Cualquier estadio de la enfermedad
Seguimiento	Protocolo establecido	Necesidades del paciente
Objetivo	Disminuir efectos secundarios de otros tratamientos SIN reducir la supervivencia	Disminuir efectos secundarios de otros tratamientos
Pruebas a realizar	PSA, Tacto rectal y pruebas de imagen (RMN)	Sin definir

¿QUÉ PACIENTES PUEDEN BENEFICIARSE DE LA VIGILANCIA ACTIVA?

Para establecer los criterios de inclusión las guías clínicas europeas de urología se han basado en diferentes estudios. El estudio DETECTIVE, desarrollado por las asociaciones de urología, medicina nuclear, radioterapia y oncología establece que los pacientes candidatos a seguir un protocolo de vigilancia activa son aquellos considerados de bajo riesgo según la clasificación D'Amico [2].

Tabla 3. Clasificación D'Amico

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA			
Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo	
PSA < 10ng/ml ISUP 1 cT2a	PSA 10-20 ng/ml ISUP 2-3 cT2b	PSA >20 ng/ml ISUP 4-5 cT2c	Cualquier PSA con ganglios afectados o cT3-4.

En casos muy seleccionados podríamos ofrecer vigilancia activa a pacientes de riesgo intermedio con PSA menor de 10ng/ml, cT2b e ISUP 2. En éstos pacientes habría que tener en cuenta el número de cilindros afectados en la biopsia sistemática, considerándose un criterio de exclusión la afectación de más de 2 cilindros. Otros de los factores histopatológicos a tener en cuenta serían diferenciación sarcomatoide, la invasión linforvascular, la presencia de carcinoma intraductal y la invasión perineural, ya que están relacionados con un mayor riesgo de progresión y disminución de supervivencia. Además el patrón cribiforme es un factor independiente de mal pronóstico y mayor riesgo de recidiva [2, 3, 4].

El esquema de seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata a tratamiento con vigilancia activa indicado es la realización de exploración física, control analítico con PSA y repetición de biopsia prostática de forma rutinaria. El tacto rectal y control analítico debe realizarse al menos dos veces al año durante el seguimiento. La biopsia prostática de confirmación debe llevarse a cabo al año del diagnóstico en aquellos pacientes en los que no se haya realizado resonancia magnética prostática multiparamétrica (RMNmp) previa. Cuando durante el seguimiento se observe elevación de PSA, superior al 50% en 12 meses, cambios en el tacto rectal y/o cambios en la RMNmp debemos realizar confirmación histológica antes de indicar un cambio de estrategia en el tratamiento [2-5].

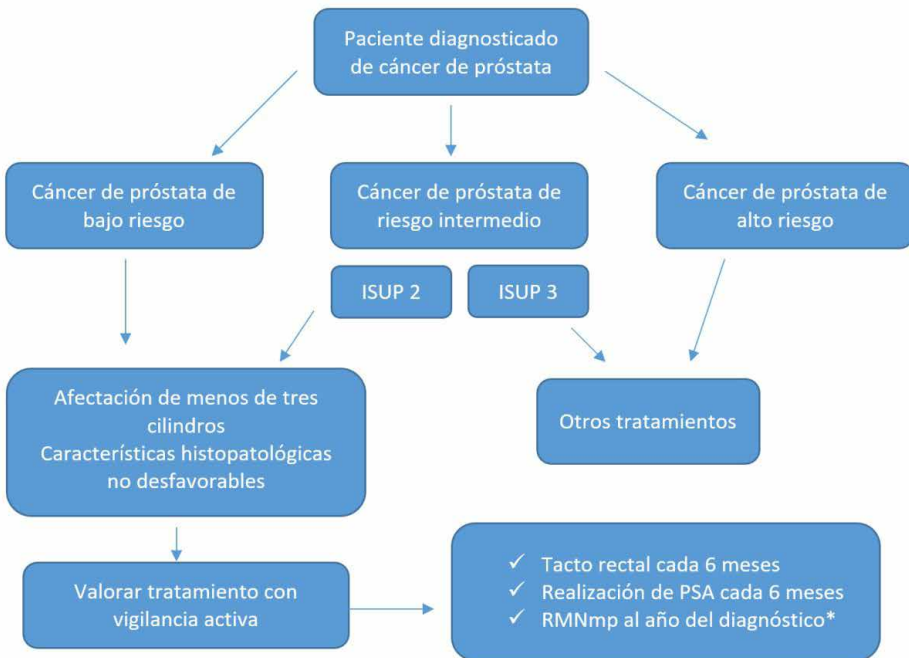
La RMNmp juega un papel fundamental, no solo en el diagnóstico inicial de cáncer de próstata, sino también en el manejo posterior de la enfermedad. La realización de la biopsia prostática sistemática (incluyendo zona prostática periférica únicamente) combinada con la biopsia dirigida a las zonas sospechosas de cáncer de próstata en la RMNmp (lesiones PIRADS 3, 4 y 5) aumenta significativamente el diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo permitiendo un cambio de estrategia terapéutica [5].

¿ES SEGURO EL TRATAMIENTO CON VIGILANCIA ACTIVA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Según los estudios realizados al respecto, la vigilancia activa no aumenta la mortalidad cáncer específica en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo aunque puede aumentar el riesgos de desarrollo de metástasis y progresión de enfermedad, de ahí la necesidad de un seguimiento estrecho con un esquema previamente establecido [6-7].

Tabla 4. Algoritmo manejo de pacientes en vigilancia activa.

ALGORITMO DE MANEJO DE PACIENTES EN VIGILANCIA ACTIVA



*Los pacientes en los que el diagnóstico se haya realizado mediante biopsia prostática sistemática debemos realizar una biopsia prostática de confirmación guiada por RMNmp (biopsia prostática de fusión), al año del seguimiento.

En aquellos pacientes en los que el diagnóstico se haya realizado mediante biopsia prostática de fusión, podríamos realizar la biopsia de confirmación en los tres primeros años de seguimiento, tras actualización de la RMNmp.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bell, KJ., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies: *Int. J Cancer*, 2015. 137:1749.
- [2] Thomas B. L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate cancer guidelines panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer for an international collaborative study (DETECTIVE STUDY). *Eur. Urol*, 2019. 76: 790-813.
- [3] Daniel M. Moreira, et al. Baseline perineural invasion is associated with shorter time to progression in men with prostate cancer undergoing active surveillance: Results the REDEEM study. *J. Urol.*, 2015. 194: 1258-1263.
- [4] Fausto Petrelli et al. Predictive factors for reclassification and relapse in prostate cancer eligible for active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 2016. 91: 136-142.
- [5] Ivo G. Schoorl, et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 122: 946-958.
- [6] Robin Wm Vernooij, et al. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 (6).
- [7] Romero J. et al. Active Surveillance for Prostate Cancer. *Int. J. Urol*. 2016. 23(3): 211-218.

CIRUGÍA PROSTÁTICA EN TUMORES LOCALIZADOS DE BAJO, INTERMEDIO Y ALTO RIESGO

SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES, RODRIGO GIL UGARTEBURU,
IVÁN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

LA CIRUGÍA PRÓSTATA RADICAL consiste en la exéresis completa de la próstata, su cápsula, las vesículas seminales y finalmente la anastomosis vesico-uretral. Existen distintos abordajes, preferidos en función de la experiencia del cirujano o del centro, sin embargo nosotros nos centraremos en los abordajes mínimamente invasivos de tipo laparoscópico o robótico. Los objetivos, además de la erradicación del tumor, son además mantener la continencia de la orina y en los casos que sea posible la erección penénea. Debemos considerar esta opción en función del grupo de riesgo y en pacientes con una expectativa de vida superior a 10 años.

Como veremos en el capítulo, en algunos casos es además necesario realizar una linfadenectomía iliaca y obturatriz, y para aquellos casos la linfadenectomía debe ser de tipo "extendido" cuyos límites anatómicos son: arteria y vena iliaca externa, fosa obturadora y tejido linfático-graso medial y lateral a la arteria iliaca interna [1]. Este procedimiento no incrementa la supervivencia ni otros parámetros oncológicos pero sí proporciona información valiosa sobre estadiaje y pronóstico [2].

Se trata de una técnica compuesta de muchos pasos quirúrgicos que le da mucha variabilidad para su realización, lo resumimos en la tabla 1, describiendo la técnica más habitual en nuestro centro: prostatectomía laparoscópica o robótica, con abordaje transperitoneal y anterior.

Tabla 1. Pasos de la prostatectomía radical.

Ca. Prostático de riesgo bajo o intermedio con sospecha de afectación ganglionar menor al 5%	Ca. Prostático de alto riesgo o riesgo intermedio con sospecha de afectación ganglionar superior al 5%
Realización de neumoperitoneo y colocación de trócares.	Realización de neumoperitoneo y colocación de trócares.
	Realización de linfadenectomía extendida
Apertura peritoneal y acceso al espacio de Retzius.	Apertura peritoneal y acceso al espacio de Retzius.
Preservación de fascias endopélvicas	Disección y apertura de fascias endopélvicas.
Disección y apertura del cuello vesical.	Disección y apertura del cuello vesical.
Disección del estuche de las vesículas seminales.	Disección del estuche de las vesículas seminales.
Disección conservadora del plano posterior, pedículos prostáticos y bandeletas neurovasculares: Hood Technique [3].	Disección del plano posterior y sección no conservadora de pedículos prostáticos y bandeletas neurovasculares.
Disección conservadora de cara prostática anterior y plexo venoso dorsal.	Disección de cara prostática anterior no conservadora.
Disección y sección de uretra distal y ápex prostático.	Disección y sección de uretra distal y ápex prostático.
Anastomosis uretro-vesical con reconstrucción anterior	Anastomosis uretro-vesical sin reconstrucción anterior

TUMORES DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO

Prostatectomía radical: Según un meta-análisis que combinó los resultados de los estudios SPCG-4, PIVOTS y PROTECT, se demostró que la cirugía presentaba un beneficio con respecto a la observación en los pacientes del grupo de riesgo intermedio con una reducción del riesgo de muerte del 9% y de progresión de la enfermedad de 43% [4].

La afectación linfática en este grupo es muy variable, desde un 2.7% hasta un 20.1% [5]. Es preciso el uso de calculadoras de riesgo de afectación linfática para decidir si la cirugía debe realizarse con o sin linfadenectomía iliaca-obturatriz extendida.

Los datos sobre la preservación neurovascular en pacientes de grupo de riesgo intermedio no son adecuados como para dar una clara recomendación a favor o en contra. Deben tenerse en cuenta factores de riesgo de extensión extracapsular como niveles de PSA, estadio, ISUP o imágenes de invasión en RMN; además de la edad y la capacidad eréctil previa.

Terapia focal: tanto la crioterapia como el HIFU (High Intensity Focused Ultrasounds) son tratamientos potenciales de pacientes con cáncer de próstata de bajo e intermedio riesgo con fines de preservación de la función (continencia de orina y disfunción eréctil). Para el caso de tumores del grupo intermedio no hay certeza sobre si tratar focal o globalmente la glándula. A día de hoy, no son consideradas terapias estándar y se debe de explicar al paciente su fin experimental en el contexto de ensayos clínicos o registros prospectivos [6].

TUMORES DE RIESGO ALTO

Este grupo supone el mayor riesgo de recidiva bioquímica, necesidad de terapias complementarias, metástasis y muerte debida al cáncer de próstata.

Prostatectomía radical: el paciente debe estar advertido de la posibilidad de un tratamiento multimodal, con radioterapia u hormonoterapia adyuvantes. En este grupo hay mayor probabilidad de afectación linfática, y la realización de linfadenectomía pélvica extendida debe realizarse en este grupo con fines de estadiaje ya que proporciona datos pronósticos: pacientes pN1 (que eran cN0) presentaron cifras de supervivencia global a 15 años del 42% y cáncer específica del 45% [7]. Sin embargo, el grupo de pacientes pN1 es muy heterogéneo presentando recurrencia bioquímica entre el 28-90% [8]. La opción de preservación neurovascular debe ser ampliamente discutida con el paciente por el riesgo tumoral, habitualmente no se realiza preservación neurovascular en este tipo de tumores.

CONCLUSIONES

La cirugía es una opción de tratamiento para aquellos pacientes con expectativa de vida superior a 10 años. Se puede realizar una cirugía de preservación neurovascular cuando el riesgo de extensión extraprostático es bajo. En pacientes del grupo de riesgo alto hay que explicar la necesidad de tratamientos adicionales y realizar linfadenectomía pélvica extendida.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035. Epub 2007 Aug 3. PMID: 17709171.
- [2] Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Jul;72(1):84-109. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.003. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28126351.
- [3] Wagaskar VG, Mittal A, Sobotka S, Ratnani P, Lantz A, Falagario UG, et al. Hood Technique for Robotic Radical Prostatectomy-Preserving Periurethral Anatomical Structures in the Space of Retzius and Sparing the Pouch of Douglas, Enabling Early Return of Continence Without Compromising Surgical Margin Rates. *Eur Urol.* 2021 Aug;80(2):213-221. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.044. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33067016.
- [4] Luo X, Yi M, Hu Q, Yin W. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Surg.* 2021 Mar;110(1):78-85. doi: 10.1177/1457496919883962. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31662032.
- [5] Kuperus JM, Tobert CM, Semerjian AM, Qi J, Lane BR; Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative. Pelvic Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy for Intermediate Risk Prostate Cancer: Assessing Utility and Nodal Metastases Within a Statewide Quality Improvement Consortium. *Urology.* 2022 Jul;165:227-236. doi: 10.1016/j.urology.2022.01.049. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35263639.
- [6] van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol.* 2018 Jul;74(1):84-91. doi: 10.1016/j.eururo.2018.01.001. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29373215.
- [7] Joniau S, Spahn M, Briganti A, Gandaglia G, Tombal B, Tosco L, et al; European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):319-25. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.013. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24684960.
- [8] Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Mathieu R, Ceci F, et al; EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020 Oct;3(5):565-581. doi: 10.1016/j.euo.2020.08.005. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32933887.

RADIOTERAPIA EN EL TUMOR PROSTÁTICO LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

SUSANA CASTRO LAREFORS

EN ESTE CAPÍTULO revisaremos las opciones terapéuticas mediante radioterapia del cáncer de próstata locorregional. La evolución tecnológica ha llevado a tratamientos con elevadas tasas de control de enfermedad y toxicidades cada vez menos frecuentes haciendo de la radioterapia una alternativa eficaz a la cirugía en el cáncer de próstata en estadios locales.

BRAQUITERAPIA

La braquiterapia, también conocida como la radioterapia interna, es una técnica mediante la cual se inserta dentro de un tejido, habitualmente usando tubos o agujas, una semilla radiactiva que permitirá el tratamiento del cáncer desde dentro. El principal beneficio es evitar la entrada de la radiación desde fuera del cuerpo, minimizando así la irradiación a órganos sanos.

En el caso del cáncer de próstata la braquiterapia se indica en dos situaciones:

- La primera es con intención de tratamiento radical exclusivo, indicada principalmente en cáncer de próstata de bajo riesgo y en casos de intermedio riesgo con buen pronóstico (ISUP 2 mayoritariamente). La técnica más empleada es la braquiterapia de baja tasa (LDR) donde se depositan semillas radiactivas mediante unos aplicadores, que habitualmente son agujas huecas, dentro de la próstata.
- La segunda indicación es como tratamiento radical en combinación con radioterapia externa en casos de CaP de intermedio o alto riesgo, donde la braquiterapia se utiliza como sobreimpresión, término que

se usa para denominar al aumento de dosis local en el área afectada por el cáncer. En este caso la técnica más utilizada a día de hoy es la braquiterapia de alta tasa (HDR) donde se introduce durante un tiempo calculado, una semilla de muy elevada radiactividad.

En normas generales nuestros pacientes serán candidatos a esta modalidad siempre y cuando tengan una buena calidad urinaria y expectativa de vida superior a 10 años. Tamaños prostáticos elevados (>60cc) e intervenciones desobstructivas previas, pese a no ser contraindicaciones absolutas, deben ser evaluadas por el oncólogo radioterápico para precisar si la cobertura de dosis será adecuada o no. [1]

RADIOTERAPIA EXTERNA

La radioterapia externa (RTE) hace referencia a los tratamientos donde un haz de partículas es dirigido mediante una máquina, acelerador lineal, al interior del paciente.

Como ya hemos comentado en el apartado previo, una de sus indicaciones es el tratamiento combinado con braquiterapia.

En el caso no contar con braquiterapia, o no ser candidato a dicha técnica existen múltiples fraccionamientos para tratamientos con RTE exclusiva. La tendencia actual es la del hipofraccionamiento, es decir más dosis por sesión, sobre todo porque dada la radiobiología del cáncer de próstata se beneficia de estos regímenes.

- El más avalado es el esquema CHiPP o PROFIT, 60Gy en 20 fracciones, indicado principalmente en tratamiento prostático exclusivo, sobre todo tumores de bajo e intermedio riesgo.
- Esquema PCS 5, estudio planteado sobre CaP de alto riesgo, 68Gy en 25 fracciones.
- Esquema RTOG 0415, 70Gy en 28 fracciones, un estudio planteado para CaP de bajo riesgo.
- Esquema Fox Chase 70.2Gy en 26 fracciones, planteado en todos los estadios

El principal problema a la hora de plantear tratamientos hipofraccionados de próstata es que los seguimientos son de escasos años, aunque alguno ya cuenta con más de una década y en ocasiones observamos toxicidades algo superiores que en normofraccionamientos.

STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY (SBRT)

Si algo ha revolucionado la radioterapia moderna ha sido la llegada de la SBRT. Pese a que podríamos englobarla en la categoría de la radioterapia externa, dado que a fin de cuentas continúa siendo una radiación aplicada mediante acelerador lineal, sus características técnicas hacen que queramos dedicarle un subapartado específico.

La SBRT son las siglas en inglés para stereotactic body radiation therapy, técnica que se basa en el ultra-hipofraccionamiento, es decir la aplicación de dosis muy elevadas, habitualmente por encima de 5Gy fracción, en un número reducido de sesiones.

El principal estudio en cáncer de próstata es el PACE-B, estudio inglés de no inferioridad frente a normofraccionamiento, indicado en pacientes de bajo e intermedio riesgo, 36,5Gy en 5 fracciones. Los resultados a 5 años demuestran la no inferioridad. Pese a que es un estudio donde no se usaron espaciadores rectales y las toxicidades GI no fueron mayores a las reportadas en fraccionamiento convencional, a día de hoy la mayoría de centros donde se está realizando dicha técnica suelen indicar la colocación de los mismos.

Hay múltiples brazos del PACE en marcha que podrían redirigir el tratamiento del CaP hacia una era donde en 5 sesiones podríamos tener pacientes tratados como son el PACE-C, estudio fase III, donde se evalúa el uso de TPA + SBRT en pacientes de alto riesgo y el PACE-NODES, estudio fase III, donde se busca evaluar el tratamiento de áreas ganglionares y próstata en 5 sesiones.

CONCLUSIONES

- La braquiterapia como monoterapia en pacientes de bajo riesgo es una alternativa segura y cómoda para nuestros pacientes
- En pacientes de intermedio riesgo el hipofraccionamiento en esquema PROFIT ha demostrado tasas de control elevadas.
- En pacientes de alto riesgo, en caso de tener acceso a braquiterapia, podría ser la mejor opción existente en estos momentos para nuestros pacientes.
- Los estudios con SBRT podrían modificar por completo el tratamiento de CaP radical en la próxima década.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Henry A, Pieters BR, Siebert FA, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167:244-251.
- [2] Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to Dose-Escalated External Beam Boost for High-and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:275-85.
- [3] Miszczyk M, Magrowski L, Krzysztofiak T, Stando R, Majewski W, Stawiski K, Masri O, Ciepał J, Depowska G, Chimiak K, Bylica G, Czapla B, Masri M, Cichur F, Jabłńska I, Gmerek M, Nowicka Z, Wojcieszek P, Sadowski J, Suwinski R, Rajwa R, Goldner G, Moll M. Brachytherapy boost improves survival and decreases risk of developing distant metastases compared to external beam radiotherapy alone in intermediate and high risk group prostate cancer patients *Radiother Oncol* 183 (2023) 109632
- [4] Michalski J,M; Moughan J, Purdy J, et al Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate CancerThe NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial *JAMA Oncol.* 2018;4(6):e180039
- [5] Catton C.N, Lukka H, Gu C, Martin J.M, Supiot S, Chung P.W.M, Bauman G.S, Bahary J.P et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer *JCO* 35(17), 1884-890.
- [6] Niazi T, Nabid A, Malagon T, Bettahar R, Vincent L, Martin A et al. Hypofractionated, Dose Escalation Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer: The Safety Analysis of the Prostate Cancer Study-5, a Groupe de Radio-Oncologie Génito-Urinaire de Quebec Led Phase 3 Trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024 Jan 1;118(1):52-62.
- [7] Brand D.H, Tree A.C, Ostler P, Van der voet H, Loblaw A, Chu W et al Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1531-1543

OPCIONES TERAPEÚTICAS: TUMOR PROSTÁTICO AVANZADO

VIRGINIA GARCÍA-TERENTE FERNANDEZ, LAURA RÚGER JIMÉNEZ, JOSÉ SALGADO PLONSKI

LA ESTRATEGIA MÁS COMÚNMENTE EMPLEADA para tratar el cáncer de próstata de alto riesgo localmente avanzado es la cirugía radical más linfadenectomía extendida y posteriormente adyuvancia mediante radioterapia del lecho o pélvica junto con hormonoterapia prolongada durante 2-3 años. Si bien es cierto que no hay consenso sobre el tratamiento óptimo. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de recidiva bioquímica, necesidad de tratamientos adyuvantes, progresión metastásica y muerte secundaria a cáncer de próstata. Aunque no todos los pacientes tienen un mal pronóstico tras la prostatectomía radical.

PROSTATECTOMÍA RADICAL DENTRO DE UN ENFOQUE MULTIMODAL

La cirugía de abordaje individual ofrece un tratamiento efectivo cuando se usa de acuerdo con parámetros clínicos y pruebas de imagen avanzadas. Siempre que el tumor no esté fijado a la pared pélvica o no haya invasión del esfínter uretral, la prostatectomía radical es una opción razonable en pacientes seleccionados con bajo volumen tumoral. Si se usa bien, podríamos reducir el sobretratamiento y mejorar los resultados.

La linfadenectomía extendida debe realizarse en todos los casos de cáncer de próstata de alto riesgo. Los pacientes deben saber antes de la operación que la cirugía puede ser parte de un tratamiento multimodal, con radioterapia adyuvante o de rescate y complementada con terapia de deprivación androgénica (TDA). No está indicada la terapia neoadyuvante con TDA clásica ni tampoco la TDA de nueva generación o Docetaxel. Sin embargo, aún se desconoce la eficacia oncológica comparativa de la pros-

tatectomía como parte de una estrategia de tratamiento multimodal frente a la radioterapia inicial con terapia de deprivación androgénica para el cáncer de próstata localmente avanzado.

Varias series de casos retrospectivos han demostrado tasas de supervivencia cáncer específica superiores al 60 % a los 15 años después de la cirugía en el contexto de un enfoque multimodal en pacientes que presentan un ISUP grado 5 en la biopsia prostática. Así como una supervivencia cáncer específica de más del 70% en 15 años para pacientes con un PSA > 20 ng/mL al diagnóstico [1].

El uso de la RMNp está instaurado como método diagnóstico tanto pre-biopsia como de valoración prequirúrgica. Conocemos que en ocasiones existe disparidad entre el grado ISUP de la biopsia con el de la prostatectomía. El PIRADs se correlaciona bien con el grado de Gleason o ISUP. Pese a esto, el papel en el estadiaje local de la RMNp es limitado.

La linfadenectomía extendida debe realizarse en todos los casos de CaP de alto riesgo. No solo es diagnóstica, sino que también es pronóstica. Mejora los resultados oncológicos de la cirugía. Con una linfadenectomía extensa que abarque el triángulo entre iliaca interna, externa y territorio del nervio obturador el 94% de nuestros pacientes estarían bien estadificados. En caso de sospecha de ganglios positivos durante la cirugía no se debe abandonar el procedimiento ya que puede haber un beneficio de supervivencia en estos pacientes. A los 15 años de seguimiento, se informó que los pacientes cN0 que se sometieron a prostatectomía pero que tenían pN1 tenían una supervivencia cáncer específica 45 % y una supervivencia global del 42 % [2].

PROSTATECTOMÍA RADICAL MONOTERAPIA

La cirugía en monoterapia representa aproximadamente una opción en el 30% de cT3 sin necesidad de adyuvante. La cirugía es una opción válida en manos experimentadas y en casos seleccionados.

PROSTATECTOMÍA RADICAL CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE O RADIOTERAPIA DE RESCATE

El tratamiento adyuvante es por definición un tratamiento adicional a la terapia primaria con el objetivo de disminuir el riesgo de recaída. Cuando el PSA es indetectable en el postoperatorio se indicaría por tanto una radioterapia adyuvante dentro de los seis meses tras cirugía. Cuando el PSA es

detectable en el postoperatorio significa una persistencia de células prostáticas y en ese caso hablamos de radioterapia de rescate.

FACTORES DE RIESGO PARA INDICAR TRATAMIENTO ADYUVANTE

Factores de riesgo para indicar tratamiento adyuvante [3]

ISUP > 3 + pT3a

pT3b +/- R+

El número de ganglios, el volumen tumoral y la perforación capsular de las metástasis

Densidad de ganglios (> 3 ganglios o >20%)

Biomarcadores

La radioterapia adyuvante ha demostrado una ventaja en cuanto al desarrollo de recurrencia bioquímica en paciente de alto riesgo tras prostatectomía radical. Respecto a la comparación entre radioterapia adyuvante y de rescate. Se demostró que la radioterapia adyuvante administrada con PSA indetectable respecto a la de rescate administrada con PSA entre 0,1 y 0,5ng/ml mejoraba el tiempo hasta recidiva bioquímica, la supervivencia libre de metástasis e incluso la supervivencia global [3].

En definitiva, la radioterapia adyuvante es la opción de tratamiento recomendada para todos aquellos pacientes que tengan factores de alto riesgo. Si bien es cierto que aquellos que tengan poco riesgo de progresión bioquímica podrían beneficiarse de un seguimiento estrecho y una radioterapia de rescate tan pronto como el PSA comience a aumentar.

Resumen prostatectomía radical dentro de un tratamiento multimodal

PROSTATECTOMÍA RADICAL



RADIOTERAPIA CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

En ausencia de evidencia de alto nivel, no se puede definir el tratamiento óptimo para el cáncer de próstata localmente avanzado. La modalidad combinada de radioterapia (IMRT/VMAT) en combinación con terapia de privación androgénica a largo plazo aporta un buen resultado [4].

Es importante destacar que en varios estudios se demostró que la radioterapia externa con bloqueo hormonal a corto plazo no mejoró la supervivencia global por lo que actualmente se recomienda bloqueo hormonal a largo plazo, al menos 2 a 3 años, para estos pacientes. Se debe evitar la radioterapia pélvica completa sin TDA neoadyuvante por aumento de toxicidad. Los beneficios de la irradiación de los ganglios pélvicos mediante IMRT/VMAT precisan de mayor investigación en ensayos clínicos aleatorizados a gran escala [5].

En la enfermedad localmente avanzada, los ECA han establecido claramente que el uso adicional de TDA a largo plazo combinado con radioterapia produce una mejor supervivencia global que la TDA o la radioterapia en monoterapia. La combinación de radioterapia con TDA al mismo tiempo ha demostrado definitivamente su superioridad en comparación con radioterapia con TDA diferida en la recaída [5, 6].

Respecto al papel de la braquiterapia se plantea la posibilidad de emplear la braquiterapia de baja tasa (LDR) en combinación con la radioterapia externa en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable y de alto riesgo. Esta combinación podría aumentar el tiempo libre

hasta progresión de PSA a expensas de un aumento de toxicidad tardía (estenosis uretrales e incontinencia).

La braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) utiliza una fuente radiactiva que se introduce temporalmente en la próstata para administrar radiación. Una revisión sistemática de estudios no aleatorios sugiere que los resultados con radioterapia más braquiterapia de alta tasa son superiores a los de la radioterapia sola. Aunque el aumento de la dosis de radiación mediante el refuerzo de braquiterapia proporciona dosis biológicas mucho más altas se ha demostrado que el uso de TDA predice de forma independiente mejores resultados independientemente de la intensificación de la dosis de radiación [7].

Resumen combinación RT + TDA largo plazo

RADIOTERAPIA

IMRT/VMAT + IGRT

+

TDA largo plazo

TDA largo plazo: 2 AÑOS

BUENA FUNCION URINARIA

IMRT/VMAT + IGRT con refuerzo de BRAQUITERAPIA

+

TDA largo plazo

OTROS TRATAMIENTOS

La crioterapia, el HIFU o las terapias focales no tienen cabida en el manejo del cáncer de próstata localmente avanzado. Actualmente hay una falta de evidencia que respalde cualquier otra opción de tratamiento además de la prostatectomía, la radioterapia y el bloqueo hormonal en el cáncer de próstata de alto riesgo.

CA PROSTATA ALTO RIESGO-N1

En el cáncer de próstata con afectación en los ganglios linfáticos es donde se superponen las opciones de tratamiento local y sistémico.

Aproximadamente entre el 5% y el 10% de los pacientes presentan al diagnóstico sospecha de metástasis en los ganglios pélvicos sin metástasis óseas o viscerales (cN1 M0).

Los metaanálisis han demostrado que la PET/TC con PSMA antes del tratamiento primario en el cáncer de próstata avanzado detectó la enfermedad fuera de la próstata en el 32% de los casos. Así mismo el PET/TC con PSMA como herramienta de estadificación en el cáncer de próstata de alto riesgo mostró un aumento de más del 30% para la detección de metástasis en los ganglios pélvicos. Este aumento en la sensibilidad para la detección de ganglios afectos provoca un mayor número de pacientes clasificados como cN1, pero que en general tienen también una menor carga de enfermedad ganglionar [8].

El manejo del cáncer de próstata cN1M0 se basa principalmente en TDA a largo plazo combinado con un tratamiento local. El beneficio de añadir tratamiento local se ha evaluado en varios estudios retrospectivos. Los hallazgos sugieren una ventaja tanto en supervivencia global como en supervivencia cáncer específica después del tratamiento local (RT o cirugía) combinado con TDA en comparación con TDA en monoterapia.

Basado en el beneficio consistente observado en estudios retrospectivos que incluyeron pacientes con cN1, la terapia local se recomienda en pacientes con enfermedad cN1 en el momento del diagnóstico, además de la TDA a largo plazo [9].

Se ha demostrado que la combinación de prostatectomía radical y TDA precoz en pacientes que presentan afectación ganglionar logra una tasa de supervivencia cáncer específica próxima al 80% a los 10 años así como una mejora significativamente de la supervivencia global si bien es cierto que la mayor respuesta se da en pacientes con enfermedad ganglionar de gran volumen y características tumorales adversas múltiples y es posible, que estos hallazgos no se apliquen a pacientes con metástasis ganglionares menos extensas.

En pacientes pN1 después de prostatectomía radical y linfadenectomía extendida se ha valorado igualmente la posibilidad de observación.

Existiría un subgrupo de pacientes con enfermedad ganglionar limitada (1-2 ganglios positivos) que podrían tener resultados oncológicos favorables sin tratamiento adicional. La observación inicial seguida de un tratamiento de rescate temprano en el momento de la recurrencia puede representar una opción segura en pacientes seleccionados con una carga de enfermedad baja.

Respecto a la posibilidad de emplear tratamiento sistémico con Acetato de Abiraterona el ensayo STAMPEDE recogió la existencia de pacientes con enfermedad M0 de alto riesgo/localmente avanzada de novo, o recaída después de la terapia curativa primaria con características de alto riesgo.

METÁSTASIS GANGLIOS PÉLVICO (N1)

5-10% Ca próstata diagnóstico

cN1 M0

TDA largo plazo

+

PR

ó

RT

Los criterios de elegibilidad para la enfermedad de novo fueron: al menos dos de la categoría T clínica T3 o T4, puntuación de la suma de Gleason de 8 a 10, PSA > 40 ng/mL o ganglio positivo. Los criterios de elegibilidad para los pacientes en recaída fueron cualquiera de: ganglio positivo; PSA > 4 ng/mL y aumentando con un tiempo de duplicación < 6 meses; o PSA > 20 ng/mL.

Los pacientes fueron aleatorizados a TDA solo o TDA más Abiraterona, con o sin Enzalutamida. La radioterapia se empleó para tratar a los pacientes con enfermedad N0 y se recomendó para la enfermedad N1. Se administró TDA durante 3 años y Abiraterona/Enzalutamida durante 2 años. Con una mediana de seguimiento de 72 meses, la terapia combinada mejoró significativamente la supervivencia libre de metástasis. La adición de Enzalutamida no mejoró la eficacia. El TDA (3 años) y Abiraterona adicional (2 años) más RT prostática y pélvica total en el caso de terapia primaria, debería ser una opción terapéutica en este grupo de pacientes [10, 11].

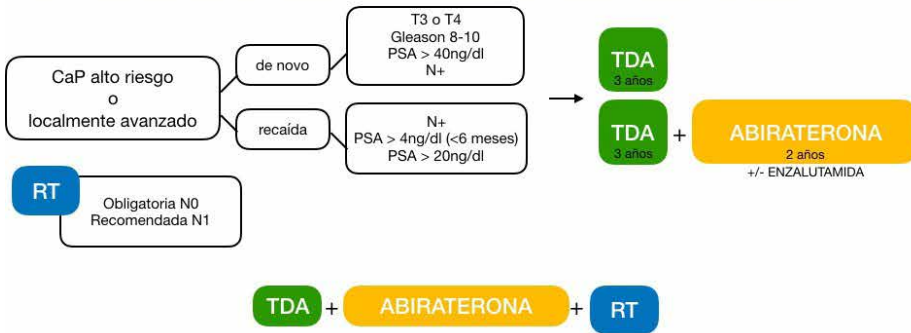
Respecto a la posibilidad de emplear tratamiento sistémico con Acetato de Abiraterona el ensayo STAMPEDE recogió la existencia de pacientes con enfermedad M0 de alto riesgo/localmente avanzada de novo, o recaída después de la terapia curativa primaria con características de alto riesgo.

Los criterios de elegibilidad para la enfermedad de novo fueron: al menos dos de la categoría T clínica T3 o T4, puntuación de la suma de Gleason de 8 a 10, PSA > 40 ng/mL o ganglio positivo. Los criterios de elegibilidad para los pacientes en recaída fueron cualquiera de: ganglio positivo; PSA > 4 ng/mL y aumentando con los criterios de elegibilidad para la enfermedad de novo fueron: al menos dos de la categoría T clínica T3 o T4, puntuación de la suma de Gleason de 8 a 10, PSA > 40 ng/mL o ganglio positivo. Los criterios de elegibilidad para los pacientes en recaída fueron cualquiera de: ganglio positivo; PSA > 4 ng/mL y aumentando con un tiempo de duplicación < 6 meses; o PSA > 20 ng/mL.

Los pacientes fueron aleatorizados a TDA solo o TDA más Abiraterona, con o sin Enzalutamida. La radioterapia se empleó para tratar a los pacientes con enfermedad N0 y se recomendó para la enfermedad N1. Se administró TDA durante 3 años y Abiraterona/Enzalutamida durante 2 años. Con una mediana de seguimiento de 72 meses, la terapia combinada mejoró significativamente la supervivencia libre de metástasis. La adición de Enzalutamida no mejoró la eficacia. El TDA (3 años) y Abiraterona adicional (2 años) más RT prostática y pélvica total en el caso de terapia primaria, debería ser una opción terapéutica en este grupo de pacientes [10, 11].

METÁSTASIS GANGLIOS PÉLVICO (N1)

Attard, G., et al. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. Lancet 2021. in press.



Attard, G., et al. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. Lancet 2021, in press.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007
- [2] Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol, 2010
- [3] Kneebone, A., et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "AVES" Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019.
- [4] Moris, L., et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. Eur Urol, 2020.

- [5] Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010.
- [6] Spratt, D.E., et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2021
- [7] Parry, M.G., et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021
- [8] Hofman, M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 2020.
- [9] Ventimiglia, E., et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019
- [10] Attard, G., et al. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. *Lancet* 2021.
- [11] James, N.D., et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*, 2016.

OPCIONES TERAPÉUTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE

Laura RÚGER JIMÉNEZ, Laura ALONSO CALVAR, Jose SALGADO PLONSKI

INTRODUCCIÓN

EL 50% DE LOS PACIENTES que mueren por cáncer de próstata presentan metástasis detectables al diagnóstico, de aquí la importancia de realizar pruebas de imagen que nos permitan un diagnóstico precoz de las mismas.

El paciente con el diagnóstico de cáncer de próstata metastásico puede ser diagnosticado desde 2 escenarios distintos: paciente con diagnóstico en estadio metastásico de novo o un paciente que tras un tratamiento curativo presenta recidiva bioquímica; en ambos casos el paciente es aún hormonosensible. En este capítulo hablaremos con detalle de las opciones terapéuticas en estos tipos de pacientes [1, 2].

DIAGNÓSTICO

En aquellos pacientes que han sido diagnosticados de cáncer de próstata y que cumplan al menos dos de los siguientes criterios: PSA >10 ng/ml, Gleason 7 o enfermedad palpable (T2b) estarían indicados la realización de un TAC toraco abdominal junto con una gammagrafía ósea para descartar la existencia de posible enfermedad metastásica [3]. Si estas dos pruebas son negativas o dudosas y persiste alta sospecha de lesiones metastásicas estaría indicada la realización de un 18F-Colina PET-TC.

Por otro lado, si tras un tratamiento curativo del cáncer de próstata, se detecta una recidiva bioquímica debemos solicitar prueba de imagen a partir de un valor de PSA de 0,2 ng/ml. [4, 5].

Si sospecha de cáncer de próstata metastásico → TAC y gammagrafía:

- PSA >10 ng/ml
- Gleason 7 (4+3)
- cT2b (palpable)

Tomado de estudio RADAR Iii

Esquema aprobado en Asturias para solicitud de pruebas de imagen en recidiva bioquímica tras tratamiento curativo:

PSA 0,3-2 ng/ml : PET TAC PSMA

PSA 2-10 ng/ml : PET TAC colina

PSA > 10 ng/ml : TAC + gammagrafía

CLASIFICACIÓN DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

Tabla 1. Recomendaciones

Recomendaciones	Grado de recomendación
Ofrecer tratamiento sistémico inmediato con TDA para paliar los síntomas y reducir el riesgo de secuelas en los pacientes con diagnóstico metastásico (M1)	Fuerte
No ofrecer monoterapia con TDA a todos los pacientes con presentación de la enfermedad M1 si no tienen contraindicación para la terapia combinada (ECOG < 2) y tienen una esperanza de vida suficiente para beneficiarse del tratamiento combinado (>1 año)	Fuerte
Ofrecer TDA combinada con quimioterapia (Docetaxel) a los pacientes con presentación M1 y sean aptos para recibir Docetaxel	Fuerte
Ofrecer TDA combinada con acetato de Abiraterona más prednisona o apalutamida o enzalutamida a los pacientes con presentación M1 que sean aptos para recibir un tratamiento	Fuerte
Ofrecer el tratamiento sistémico en combinación con radioterapia a pacientes con presentación M1 y enfermedad de bajo volumen	Fuerte
En pacientes deteriorados (ECOG >2) ofrecer TDA junto con tratamiento paliativo de los síntomas	Fuerte
En pacientes con presentación M1 y bajo volumen de enfermedad se puede asociar radioterapia (SBRT) al tratamiento sistémico	Fuerte

La clasificación de los pacientes con cáncer de próstata metastásico se puede realizar en función del volumen de enfermedad a distancia o el riesgo de progresión. Basados en los criterios de los principales ensayos clínicos que evalúan la asociación de tratamientos a la terapia de privación androgénica (TDA), los pacientes se pueden clasificar en alto o bajo volumen y alto o bajo riesgo [6].

CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SEGÚN LOS PRINCIPALES ENSAYOS

Tabla 2. Clasificación de cáncer de próstata metastásico

	ALTO	BAJO
CHAARTED (volumen)	>4 metástasis óseas incluyendo > 1 fuera del eje axial (columna vertebral y pelvis)	Ninguno de los criterios anteriores
LATITUDE (riesgo)	>2 criterios de alto riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - >3 metástasis óseas metastásicas viscerales - >ISUP grado 4 	Ninguno de los criterios anteriores

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormonossensible empleando únicamente TDA ya no es el estándar. Existen múltiples opciones de tratamientos sistémicos que se pueden asociar según el riesgo y el volumen de la enfermedad. [7, 8, 9].

Según últimas recomendaciones de las guías europeas 2022:

En cuanto a los tratamientos que se pueden combinar con la terapia de deprivación androgénica (TDA), ya sea quimioterapia (Docetaxel) o tratamiento hormonal (Abiraterona, Enzalutamida, Apalutamida, Darolutamida), han demostrado un aumento de la supervivencia si se emplean en el escenario diagnóstico correcto que se expone en el siguiente esquema. [7, 8, 9].

Esquema 1. Diagnóstico

	DeNovo	Recurrente
ALTO VOLUMEN Riesgo	Abiraterona Apalutamida Docetaxel Enzalutamida Do- cetaxel+Abi/Daro	Apalutamida Enzalutamida
BAJO VOLUMEN	Apalutamida Enzalutamida	Apalutamida Enzalutamida

CONCLUSIONES

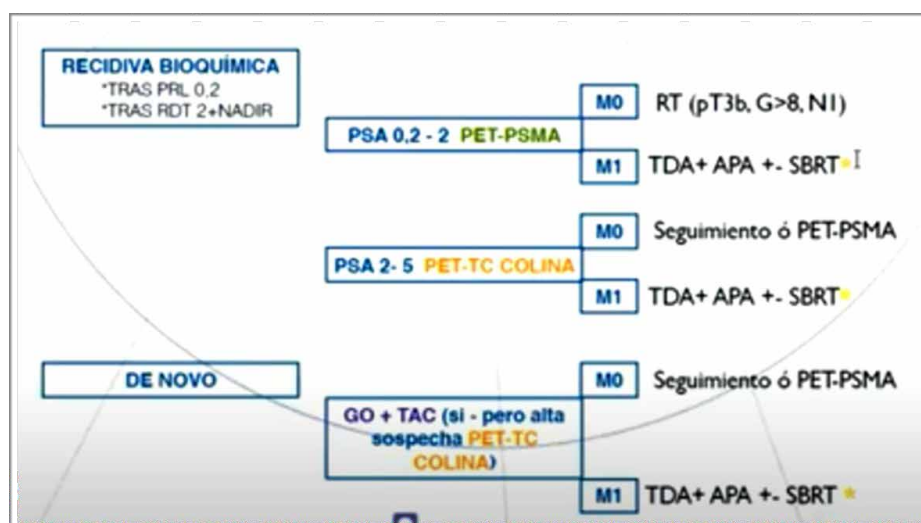
En el diagnóstico de cáncer de próstata la aparición o no de lesión metastásica marca la supervivencia del paciente.

Debe realizarse un seguimiento estrecho con pruebas de imagen en paciente de alto riesgo para desarrollar lesiones a distancia para iniciar el tratamiento de forma precoz.

En pacientes con escenario metastásico (M1) tanto de novo como en recurrencia tras tratamiento radical debe iniciarse tratamiento de deprivación androgénica

en combinación con quimioterapia (Docetaxel) o tratamiento hormonal (Abieraterona, Darolutamida, Enzalutamida, Apalutamida).

Esquema 2. Resumen del Tratamiento del cáncer de prostata hormono-sensible M0 y M1



BIBLIOGRAFIA

- [1] Pound, Charles R., et al. "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy." *Jama* 281.17 (1999): 1591-1597.
- [2] Daskivich, Timothy J., et al. "Competing risks of mortality among men with biochemical recurrence after radical prostatectomy." *The Journal of urology* 204.3 (2020): 511-517.
- [3] Crawford, E. David, et al. "A clinician's guide to targeted precision imaging in patients with prostate cancer (RADAR VI)." *JU Open Plus* 1.1 (2023): e00003.
- [4] Giesel, Frederik L., et al. "Detection efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy." *Journal of Nuclear Medicine* 60.3 (2019): 362-368.
- [5] Wang, Rang, et al. "The diagnostic role of 18F-choline, 18F-fluciclovine and 18F-PSMA PET/CT in the detection of prostate cancer with biochemical recurrence: a meta-analysis." *Frontiers in Oncology* 11 (2021): 684629.
- [6] Kyriakopoulos, Christos E., et al. "Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial." *Journal of Clinical Oncology* 36.11 (2018): 1080.
- [7] Chi, Kim N., et al. "Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer." *New England Journal of Medicine* 381.1 (2019): 13-24.
- [8] Mottet, Nicolas, et al. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer–020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent." *European urology* 79.2 (2021): 243-262.
- [9] Reverberi, C., et al. "Local and metastatic curative radiotherapy in patients with de novo oligometastatic prostate cancer." *Scientific Reports* 10.1 (2020): 17471.
- [10] Boegemann M. [Enzalutamide new option in metastatic castration sensitive prostate cancer: preliminary results of a randomized phase III trial (ENZAMET)]. *Urologe A*. 2020; 59(1): 78-9.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ, VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ,
ADÁN RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

EN ESTE CAPÍTULO revisaremos los diferentes tipos de tratamientos sistémicos en este escenario clínico.

DEFINICIÓN

El carcinoma de próstata resistente a la castración hace referencia a un carcinoma que ha progresado a pesar de la primera maniobra de privación hormonal, estando el nivel testosterona en sangre en rango de castración, menor de 50 ngr/dl.

La primera maniobra de privación hormonal puede consistir en un bloqueo hormonal (agonista de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante) +/- antiandrógeno) u orquiectomía bilateral, en el caso de un escenario no metastásico, y en el caso de un escenario metastásico puede incluir además un bloqueo hormonal asociado a un agente hormonal nuevo, un bloqueo hormonal asociado a quimioterapia o bien una triple terapia con bloqueo hormonal más un agente hormonal nuevo y además quimioterapia.

ESCENARIO CLÍNICO

La progresión puede darse a tres niveles: Serológico, clínico y por imagenología. En la práctica clínica, antes de suspender de manera definitiva una herramienta terapéutica, consideramos necesario, en general, haber objetivado un empeoramiento en dos de los tres niveles ya mencionados.

En cuanto a las pruebas de imagen es necesario procurar que tanto la prueba realizada como la fecha de la misma puedan sentar la base de un seguimiento fiable. En cuanto al tipo de prueba debemos disponer de al menos una prueba que permita una comparación directa con la que sirvió para el diagnóstico de la progresión, y en cuanto a la fecha, evitar períodos de tiempo prolongados entre la realización de las últimas pruebas y el inicio del tratamiento.

TIPOS DE TRATAMIENTO

Independientemente de la estrategia elegida, se mantiene el tratamiento del bloqueo hormonal [1]. En los casos con progresión muy indolente se puede probar a suspender la asociación con antiandrógeno.

ESCENARIO NO METASTÁSICO

Tendríamos dos opciones terapéuticas, asociando uno de los siguientes agentes hormonales nuevos: Apalutamida [2] o darolutamida [3].

Darolutamida ha mostrado, con respecto a la enzalutamida, menor incidencia de eventos a nivel neurológico, y aún menos la apalutamida.

Los pacientes han de tener un tiempo de doblaje de PSA menor de 6 meses y un PSA mayor o igual a 2 ngr/ml.

ESCENARIO METASTÁSICO

Ante el mayor abanico de posibilidades terapéuticas hay que tener en cuenta una serie de factores que nos permitan, en la medida de lo posible, el tratamiento más adecuado en base a un balance beneficio-perjuicio que no suponga un detrimento para el paciente, tanto en cuanto nos encontramos en un escenario paliativo.

SITUACIÓN FUNCIONAL

Un paciente con un índice de Karnofsky del 60% o inferior, es probable que obtenga mayor perjuicio que beneficio en la implantación de un segundo tratamiento sistémico, tras el tratamiento en el escenario hormono-sensible, a no ser que la condición física venga marcada por síntomas relacionados con la enfermedad y que se puedan controlar previamente con medicación sintomática y otro tipo de terapias paliativas.

En pacientes frágiles pero independientes para las actividades básicas de la vida diaria se planteará primero un tratamiento con agente hormonal nuevo, diferente al que se haya usado en primera línea, sobre todo si el intervalo libre de enfermedad ha sido prolongado.

En estos pacientes también cabe la posibilidad, si se detecta mutación en el gen BRCA, tanto somática como germinal (5-10%), de realizar tratamiento con inhibidores de la poli ADP-ribosa (iPARP) [4].

En pacientes con un buen estado general, incluyendo a aquellos pacientes con índice de Karnofsky del 70% que equivalga a un ECOG 1 y a aquellos con un índice de Karnofsky superior, se puede plantear un tratamiento con docetaxel trisemanal (60-75 mgr/m² cada 21 días) [5] o bien bisemanal (50 mgr/m² cada 14 días) [6], asociando factor estimulante de colonias si existen factores de riesgo para desarrollar complicaciones infecciosas (comorbilidades, índice de Karnofsky del 70%, edad avanzada). En pacientes con 80 o más años de edad no se recomienda en general la quimioterapia, ya que las potenciales toxicidades suelen superar a los beneficios.

TIPO DE AFECTACIÓN

Si la afectación tumoral es rápidamente progresiva se prefiere el empleo de quimioterapia en lugar de un agente hormonal nuevo.

En caso de pacientes con una progresión leve y asintomática al doble bloqueo hormonal, se puede considerar la suspensión del antiandrógeno y esperar evolución, antes que precipitarse a emplear una línea sucesiva.

En el caso de pacientes que solamente presentan afectación a nivel óseo se puede plantear, tras progresión al menos a dos líneas de tratamiento, el empleo de Radium223, herramienta de medicina nuclear [7], aunque si al menos una de las lesiones presenta captación en el PET/PSMA, muchos clínicos prefieren usar el Lutecio-177 en lugar de el Radium [8], al no disponer además de suficientes datos de seguridad cuando se administran estas terapias de manera secuencial.

PERFIL DE TOXICIDAD

El principal aspecto para decidir entre un tratamiento de quimioterapia o un tratamiento hormonal es sin duda la situación funcional del paciente.

En cuanto a los agentes hormonales nuevos, disponemos en este contexto con la enzalutamida [9, 10] y la abiraterona [11, 12].

La enzalutamida puede presentar toxicidad neurológica a nivel sobre todo epiléptico, aunque en un porcentaje muy bajo. Se asocia también a más riesgo de caídas, más fatiga y actúa como inductor del citocromo P450 3A4, disminuyendo los niveles plasmáticos de Warfarina, apixabán y riva-roxabán.

La abiraterona puede presentar toxicidad hepática, elevación de la hemoglobina glicosilada dificultando el control óptimo de la diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipokaliemia (al intervenir en la vía del cortisol), retención de líquidos y al tener que ir asociada con la prednisona esto se traduce con el tiempo en debilidad muscular. A nivel del citocromo P450 3A4 actúa como inhibidor, aumentando en este caso los niveles plasmáticos de los anticoagulantes orales.

SECUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS

En general la secuencia agente hormonal nuevo seguido de quimioterapia a la progresión y la secuencia quimioterapia seguido de agente hormonal nuevo a la progresión son igualmente válidas.

Sí se ha apreciado que no hay especial beneficio en cambiar de un agente hormonal nuevo a otro, especialmente cuando el intervalo libre de enfermedad es corto, aunque puede ser una opción cuando el paciente no es susceptible de recibir un tratamiento con quimioterapia. [13, 14]

En pacientes con progresión a quimioterapia y a una línea de agente hormonal nuevo, cuando ésta última se ha empleado tras la quimioterapia, si el paciente es candidato a volver a recibir quimioterapia, se prefiere el empleo de cabazitaxel sobre el docetaxel, dado el menor perfil de toxicidad, a no ser que el intervalo libre de enfermedad tras suspensión del docetaxel haya sido especialmente prolongado.

El empleo de iPARP se permite tras la progresión a un agente hormonal nuevo o tras la progresión a quimioterapia.

DIFERENTES HISTOLOGÍAS

En pacientes con evolución tórpida, una progresión no habitual (aparición de afectación ósea lítica, aparición de metástasis hepáticas o con progresión no traducida en una elevación del PSA), habría que pensar en una diferenciación neuroendocrina del carcinoma, intentando obtener material histológico de algunas de las lesiones y en caso confirmatorio plantear un

tratamiento citostático basado en platino y etopósido, en caso de ser el paciente candidato al tratamiento mencionado.

MANEJO SINTOMÁTICO

Se debe atender siempre a la calidad de vida de los pacientes, tratando de controlar los diferentes síntomas bien con medicación oral, subcutánea o endovenosa, radioterapia, y en casos de dolor por lesiones óseas causado por la alteración ósea en sí y no por masa de partes blandas, el empleo de samario-153 en pacientes no susceptibles de recibir lutecio o radium-223. Para el dolor óseo también se puede emplear si no hay contraindicaciones el empleo de bifosfonato endovenoso, especialmente en las lesiones líticas [5].

CONCLUSIONES

En el paciente diagnosticado de carcinoma de próstata resistente a la castración dispone de diferentes herramientas terapéuticas que suponen un beneficio en supervivencia y mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:2167.
- [2] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1408.
- [3] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:1235.
- [4] Johann deBono, M.B., Joaquin Mateo, M.D., Ph.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Neal Shore, M.D., Shahneen Sandhu, M.D., Kim N. Chi, M.D., and Maha Hussain, M.B., Ch.B. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:2091-2102.
- [5] Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Update survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2013; 14:117.
- [6] Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:117.
- [7] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:213.

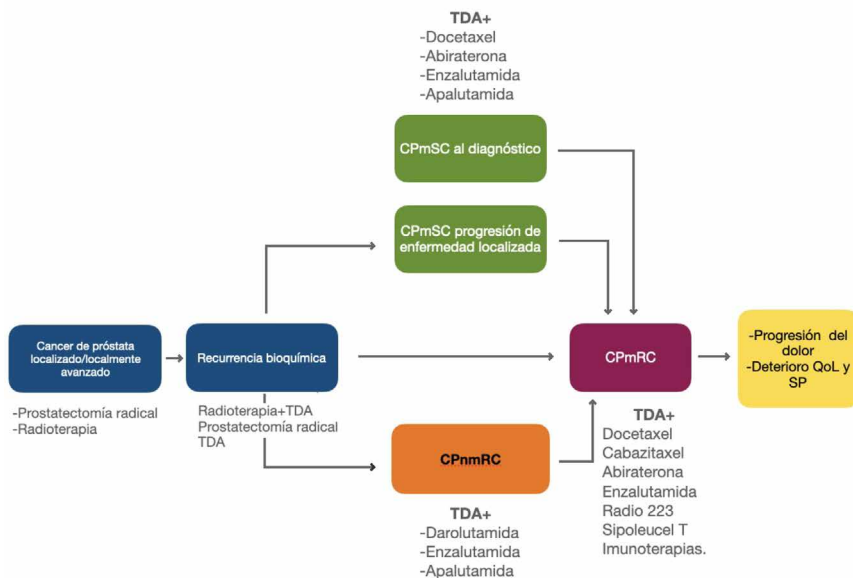
- [8] Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA -617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. *J Clin Oncol* 2022; 40:3664 .
- [9] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424.
- [10] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424.
- [11] De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995.
- [12] Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, A RANDOMIZED, PHASE III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2012; 30S:ASCO #LBA4518.
- [13] Lortot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24:1802.
- [14] Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24:1802
- [15] Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, et al. Bone Health and Bone-targeted Therapies for Prostate Cancer: A programme in Evidence-based Care-Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29:348.

SEGUIMIENTO DEL TUMOR PROSTÁTICO INTERVENIDO: EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE RESPUESTA A TRATAMIENTO MÉDICO

PATRICIA ZAMORA VOORN

EN ESTE CAPÍTULO se informará del seguimiento del cáncer de próstata tras un tratamiento radical; ya sea mediante cirugía o radioterapia, así como aquellos pacientes sometidos a tratamiento con terapia de privación androgénica (TPA) combinada.

Esquema 1. Seguimiento



El seguimiento de los pacientes sometidos a tratamientos radicales con intención curativa, ya sea radioterapia o prostatectomía radical tienen como objetivo principal:

- Evaluación de los resultados oncológicos inmediatos y a largo plazo.
- Permite monitorear los efectos secundarios, las complicaciones de la terapia así como los resultados funcionales .
- En caso de precisar lo permite iniciar una terapia adicional de forma precoz. La mayoría de los pacientes presentan un fracaso del tratamiento local a los 7 años subsiguientes.

PROSTATECTOMÍA RADICAL

No existe un momento óptimo para iniciar la monitorización de la enfermedad tras la prostatectomía radical a nivel de las guías clínicas europeas. A nivel práctico en nuestro hospital la primera visita tiene lugar un mes tras la cirugía. El objetivo principal de la primera revisión tiene como misión:

- Detectar complicaciones relacionadas con la intervención. Las complicaciones más frecuentes la incontinencia, presente en un 20% de las intervenciones (esta incidencia menor en pacientes intervenidos de cirugía abierta, aunque sin ser estadísticamente significativa) y la disfunción eréctil, presente hasta en un 70% de los pacientes (esta incidencia menor en pacientes intervenidos mediante cirugía robótica, aunque sin ser estadísticamente significativa) [1, 2].

Según las guías clínicas europeas no existe un esquema preciso del seguimiento. En nuestro centro el seguimiento de estas complicaciones se realiza mediante los cuestionarios ICIQ-SF (incontinencia) e IIEF5 (Disfunción eréctil), en función de la gravedad de estos síntomas se iniciaran las diferentes terapias.

- Informar sobre el análisis anatomopatológico.

En cuanto a las pruebas para el seguimiento de la enfermedad se basan en el PSA y pruebas de imágenes:

PSA

El PSA puede ser la única prueba necesaria después de la prostatectomía según guías clínicas europeas, casi siempre la elevación de este precede a la

recurrencia clínica; raramente puede suceder recurrencia local después del tratamiento curativo sin elevación del PSA. Por lo general se ha establecido un seguimiento a los 3, 6 y 12 meses después de la intervención, luego cada 6 meses por tres años y después de manera anual. El presentar un PSA $>0.4\text{ng/ml}$ predice de mejor manera las metástasis.

Se espera que el PSA sea indetectable ($<0.15\text{ng/ml}$) 2 meses tras la intervención [3]. Los hombres con un nadir de PSA $<0,01\text{ ng/ml}$ tienen una probabilidad alta (96%) de permanecer sin recaídas en 2 años [4]. Así mismo, el presentar un PSA $>0.4\text{ng/ml}$ tras haber logrado un PSA indetectable es un predictor de metástasis [5].

Se define como recidiva bioquímica: 2 elevaciones consecutivas de PSA $>0,2\text{ng/ml}$. En este caso estaría indicado solicitar prueba de imagen, siempre y cuando se puede aplicar un tratamiento al paciente.

PRUEBAS DE IMAGEN

Según guías europeas las técnicas de imagen no tienen cabida en el seguimiento rutinario del cáncer de próstata localizado mientras el PSA no aumente y el paciente permanezca asintomático.

La recurrencia sintomática sin un aumento del PSA es extremadamente infrecuente. Los síntomas típicos de la enfermedad recurrente pueden variar y están mal definidos; va desde dolor óseo, hematuria, molestias miccionales progresivas, edema en la parte inferior del cuerpo, molestias intestinales progresivas, astenia, sarcopenia o pérdida de peso inexplicable.

Así pues según guías europeas las pruebas de imagen recomendadas según cifras de PSA [7, 8, 9]:

- PSA entre $5\text{-}10\text{ng/ml}$ se recomienda TC y gammagrafía ósea. En caso de ser negativa repetir con PSA 20 ng/ml .
- PSA entre $1\text{-}5\text{ng/ml}$ o PSA con un tiempo de duplicación $<6\text{m}$ se recomienda PET-Colina-PSA.
- PSA entre $0.2\text{-}0.5\text{ng/ml}$ se recomienda realización de PET-PSMA.

	PRIMERA VISITA	SEGUNDA VISITA	TERCERA VISITA	POSTERIOR
	3 meses	6 meses	12 meses	Cada 6 meses hasta 3 años (posteriormente anual)
Según guías clínicas Europeas	PSA	PSA	PSA	PSA
	1 meses	3 meses	6 meses	Cada 6 meses hasta 3 años (posteriormente anual hasta 10 años)
Seguimiento en nuestro centro hospitalario	Informar de Anatomía Patológica Valoración postoperatoria	PSA. ICQ-SF IIEF5	PSA. ICQ-SF IIEF5	PSA ICQ-SF IIEF5

*Seguimiento en consulta tras prostatectomía radical, comparativa.

RADIOTERAPIA

El objetivo principal de las revisiones durante y tras radioterapia es el de detectar los efectos secundarios inherentes a la propia técnica para amortiguarlos y realizar un seguimiento de los valores de PSA así como examen rectal digital si así lo precisase:

- En cuanto a los posibles efectos los más frecuentes son gastrointestinales y urinarios; incluyendo disuria, polaquiuria, retención urinaria, hematuria, diarrea, sangrado rectal y proctitis, la incidencia de efectos secundarios agudos es mayor que la de los efectos tardíos. La mayoría de efectos secundarios agudos suelen mejorar tras finalizar el tratamiento [10].
- Hay que tener en cuenta que en el seguimiento de PSA esta cae de forma más lenta que respecto a la prostatectomía, siendo el intervalo antes de alcanzar el nadir de hasta 3 años o más. Un nadir < 0,5 ng/ml se asocia con un resultado favorable. Se define como recidiva un aumento de 2 ng/mL por encima del nadir [5].

ANALÍTICA

HEMOGLOBINA

Una disminución de la hemoglobina es un efecto secundario conocido de la TPA sobretudo los 3 primeros meses. La anemia suele ser multifactorial y deben excluirse otras posibles etiologías.

FUNCIÓN HEPÁTICA

Detectarán la toxicidad del tratamiento pero rara vez indicarán progresión de la enfermedad. En la TPH combinada es fundamental medición de niveles de transaminasas al menos una vez al año, pero en particular en los primeros 6 meses de inicio del tratamiento; sobre todo en el tratamiento con acetato de abiraterona. [6]

FOSFATASA ALCALINA

Puede aumentar como consecuencia de las metástasis óseas y la osteoporosis inducida por andrógenos, por lo que puede ser útil determinar las isoenzimas específicas del hueso como son la vitamina D y calcio, ya que ninguna está directamente influenciada por la TPA.

Así mismo hay que valorar el grado de osteoporosis en estos pacientes. El control óseo debe realizarse mediante densitometría ósea y favorecer el uso de agentes protectores óseos así como recibir suplementos de vitamina D y calcio en caso de ser necesario. Si no se administran agentes protectores óseos, se debe realizar una exploración mediante densitometría con regularidad, al menos cada 2 años.

Es muy importante valorar en pacientes con metástasis óseas de cara a prevenir fracturas patológicas el empleo de Acido Zolendrónico (4mg/mes) o Denosumab (120mg/mes) previa valoración de Maxilofacial.

TESTOSTERONA

Se considera casación con niveles $< 50 \text{ ng/dL}$ $< 0.5 \text{ ng/ml}$. Entre el 13 y el 38 % de los pacientes no logran alcanzar estos niveles y hasta el 24 % de los hombres pueden experimentar aumentos repentinos temporales de testosterona. En caso de que no se alcance un nivel de castración de testosterona, se debe considerar el cambio a otro agonista o antagonista o plantear la realización de orquiectomía bilateral.

En lo que se refiere al seguimiento de los tratamientos asociados a TPA es imprescindible advertir de la sintomatología o probables reacciones adversas que pueden asociar cada tratamiento. Tras introducir el tratamiento es recomendable establecer una consulta temprana para advertir los posibles efectos secundarios. A continuación comentaré las reacciones adversas más frecuentes de las moléculas empleadas en nuestro ámbito sanitario:

– Apalutamida

Las reacciones adversas más frecuentes son: fatiga, HTA, sofocos, erupciones cutáneas (sobretudo los primeros 3 meses) e hipotiroidismo (por lo que se recomienda incluir en la analítica de seguimiento TSH y T4).

– Enzalutamida

Reacciones adversas más frecuentes: Astenia, aumento del riesgo de caídas y fracturas, alteraciones de memoria, HTA, infarto de miocardio, sofocos y ginecomastia.

– Abiraterona

Reacciones adversas más frecuentes: HTA, hipopotasemia, hepatotoxicidad (es fundamental realizar un seguimiento de transaminasas y bilirrubina) y alteraciones en la glucemia en pacientes diabético.

– Docetaxel

Reacciones adversas más frecuentes: Favorece la neutropenia y plaquetopenia, puede alterar la funcionalidad hepática y cardiaca [6].

Reacciones adversas frecuentes

	HTA	Astenia	Sofocos	
APALUTAMIDA	✓	✓	✓	Erupciones cutáneas Hipotiroidismo
ENZALUTAMIDA	✓	✓	✓	Alteraciones en la memoria Aumento del riesgo de caídas y fracturas
ABIRATERONA	✓			-Glucemia (diabéticos) -Hiperglucemia asociado al uso de corticoides -Hipoglucemia secundario a pioglitazonas o repaglinida -Hepatotoxicidad -Hipopotasemia

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G; LAPPRO steering committee. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):216-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25770484.
- [2] Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Motttrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):405-17. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.045. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22749852.
- [3] Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* 1989 May;141(5):1076-83. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41175-x. PMID: 2468795.
- [4] Shen S, Lepor H, Yaffee R, Taneja SS. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):777-80. doi: 10.1097/01.ju.0000153619.33446.60. PMID: 15711268.
- [5] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3973-8. doi: 10.1200/JCO.2005.04.0756. PMID: 16921049.
- [6] Yanagisawa T, Kimura T, Mori K, Suzuki H, Sano T, Otsuka T, Iwamoto Y, Fukuokaya W, Miyajima K, Enei Y, Sakanaka K, Matsukawa A, Onuma H, Obayashi K, Tsuzuki S, Hata K, Shimomura T, Miki J, Egawa S. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate.* 2022 Jan;82(1):3-12. doi: 10.1002/pros.24243. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34559410.
- [7] Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Dec;70(6):926-937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27363387.
- [8] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative

- Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med.* 2015 Aug;56(8):1185-90. doi: 10.2967/jnumed.115.160382. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26112024.
- [9] Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML, Vis AN, Emmett L, Stricker PD, Roobol MJ. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int.* 2020 Feb;125(2):206-214. doi: 10.1111/bju.14944. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31680398; PMCID: PMC7383738.
- [10] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE; ProtecT Study Group*. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1425-1437. doi: 10.1056/NEJMoa1606221. Epub 2016 Sep 14. Erratum in: *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2208. PMID: 27626365; PMCID: PMC5134995.

BLOQUE 2

CÁNCER DE VEJIGA

INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL CÁNCER DE VEJIGA

PABLO SÁNCHEZ VERDES

INCIDENCIA

EL CARCINOMA VESICAL representa la séptima neoplasia maligna en frecuencia en varones, y la décima en cifras globales. Si ajustamos su incidencia por edad en Europa, afectará a 20 varones por cada 100.000 personas/año y a 4,6 mujeres por cada 100.000 personas/año [1]. Además, provocará 3,3 muertes en varones por cada 100.000 personas/año y 0,8 muertes en mujeres por cada 100.000 personas/año [1].

FACTORES DE RIESGO

Existen diferentes factores de riesgo relacionados con esta patología, siendo el más frecuentemente asociado el hábito tabáquico, que se relaciona con un 50% de los casos [2]. Diferentes estudios demuestran su relación con la exposición a aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos que son excretados a través del filtrado renal [2]. El riesgo de desarrollar un carcinoma vesical en pacientes fumadores se cuadruplica, y en caso de los pacientes ex-fumadores presentan 2,2 veces más riesgo de desarrollar dicha neoplasia [2]. Dicho riesgo se relaciona a su vez con el tiempo e intensidad de la exposición [2].

El siguiente factor riesgo relacionado con el desarrollo del carcinoma vesical es la exposición ocupacional, principalmente a aminas aromáticas, que corresponde al 10% de los casos, y actualmente se encuentra en descenso en los países desarrollados debido a la implementación de material de protección laboral en las plantas industriales [3].

Se ha demostrado, a su vez, que la exposición a tintes de pelo (únicamente en fenotipos acetiladores lentos de NAT-2), la radiación pélvica o la inflamación vesical crónica (esquistosomiasis, catéteres vesicales o infecciones urinarias de repetición), pueden influir en la aparición de un carcinoma vesical [3].

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL CARCINOMA VESICAL

La estirpe urotelial pura representa el 90% de los casos de carcinoma vesical [4]. De hecho, la presencia de variantes de carcinoma urotelial (diferenciación escamosa, sarcomatoide, micropapilar, neuroendocrina... o la invasión linfovascular del mismo, confiere a este tumor de un peor pronóstico.

En estadios localizados se puede dividir a este tumor en dos estadios principales bien diferenciados, en función de la invasión o no del músculo detrusor: tumor no músculo invasivo y tumor músculo invasivo. Esta división es fundamental, ya que confiere al tumor vesical importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los términos "superficial" o "infiltrante" pueden dar lugar a confusión y no deben emplearse en la clasificación del carcinoma de vejiga [3]. En la tabla 1 se muestra la clasificación TNM actualizada en el año 2017 del carcinoma vesical.

Aquel tumor que no invade el músculo detrusor se clasifica como carcinoma vesical no músculo invasivo e incluye el tumor papilar confinado a mucosa (Ta), aquel que invade la submucosa (T1) y el carcinoma in situ (Tis). Representa el 75% de los casos en esta neoplasia y su tratamiento incluye la resección transuretral del tumor, ocasionalmente asociado a instilación de quimioterapia o de inmunoterapia endovesical [3].

Debe considerarse el subestadiaje del tumor invasor de la lámina propia (estadio T1) ya que ha demostrado tener implicaciones pronósticas en estudios retrospectivos [3]. Por ello, existen dos clasificaciones histopatológicas del tumor submucoso (T1) en función de la invasión de la lámina propia: subestadiaje micrométrico o histoanatómico [5]. El primero (micrométrico) divide al tumor T1 en T1m cuando invade un único foco de la lamia propia en una extensión menor a 0,5mm y T1e cuando presenta múltiples focos de invasión o su extensión es mayor a 0,5mm [5]. El segundo (histoanatomómico), divide al tumor en T1a cuando el tumor invade la lámina propia por encima de la muscularis mucosae, T1b cuando invade la muscularis mucosae, o T1c si sobrepasa su extensión más allá de la muscularis mucosae [5].

Una entidad importante en el tumor vesical no músculo invasivo es el carcinoma in situ (CIS). Se trata de un carcinoma vesical de alto grado que

se presenta como una lesión plana o aterciopelada, ocasionalmente de aspecto inflamatorio. Suele ser multifocal y puede estar presente de forma concomitante en el tracto urinario superior, en ductos prostáticos o en uretra prostática. Se clasifica como primario (CIS aislado, sin tumores papilares previos), secundario (detectado durante el seguimiento de un tumor vesical que no era CIS) o concomitante (en presencia de otro tumor vesical).

Su tratamiento definitivo, dada su multifocalidad, consiste en la terapia de instilación endovesical [3]; sin embargo, aquel tumor que invade la muscularis mucosae se denomina tumor músculo invasivo (T2 o más) e implicará un manejo terapéutico radical mediante la realización de una cistectomía radical o un manejo multimodal mediante resección transuretral, radioterapia y quimioterapia [3].

Tabla1. Clasificación TNM del carcinoma vesical de 2017.

T-Tumor primario	
TX	No se puede evaluar la presencia de tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma in situ: tumor plano.
T1	Invasión del tejido conectivo subepitelial
T2	Invasión de plano muscular T2a-Invade la mitad superficial de la capa muscular T2b-Invade la mitad profunda de la capa muscular
T3	Invasión del tejido perivesical T3a-Invasión microscópica T3b-Invasión macroscópica (masa extravesical)
T4	El tumor invade alguna estructura vecina: T4a-Invade estroma prostático, vesículas seminales, útero o vagina. T4b-Invade pared pélvica o abdominal
N-Cadenas ganglionares regionales	
NX	No se pueden evaluar las cadenas ganglionares regionales
N0	No evidencia de metástasis en cadenas ganglionares regionales.

N1	Metástasis en un único ganglio linfático pélvico (cadenas hipogástricas, obturatrices, iliacas externas o presacras).
N2	Metástasis en múltiples ganglios pélvicos.
N3	Metástasis en cadena ganglionar iliaca común.
M-Metástasis a distancia	
M0	No metástasis a distancia.
M1a M1b	Metástasis ganglionar no regional. Metástasis a distancia no ganglionar.

GRADUACIÓN HISTOLÓGICA DEL CARCINOMA VESICAL UROTELIAL NO MÚSCULO-INVASIVO

Actualmente, la clasificación del tumor vesical urotelial no músculo-invasivo según su grado histológico (OMS 2022) lo divide en neoplasia urotelial papilar con bajo potencial de malignidad (NUPBPM), carcinoma vesical no músculo-invasivo de bajo grado (BG) y carcinoma vesical no músculo invasivo de alto grado (AG). Esta graduación predice el riesgo de progresión del tumor vesical (no así el de recurrencia) y conlleva implicaciones pronósticas con respecto a las opciones terapéuticas a considerar en el tratamiento de estos tumores [6].

No obstante, es importante señalar que existe una amplia variabilidad interobservadora en la evaluación de las muestras anatómo-patológicas del carcinoma vesical; a destacar una concordancia del 70-75% de los casos en el diagnóstico del CIS y una concordancia general en el estadiaje T del 50-60% [3].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] IARC. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021.2022. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
- [2] Teoh, J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/>
- [3] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
- [4] Veskimae, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting

- Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/>
- [5] Moch, H., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System_And_Male-Genital-Organs-2016
- [6] Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/>

DIAGNÓSTICO: MARCADORES. PAPEL DE LA BIOPSIA LIQUIDA

PATRICIA ZAMORA VOORN, CARMEN GONZÁLEZ BODENLLE, LIDIA MARTÍN GÓMEZ

COMO HEMOS MENCIONADO en otros capítulos el cáncer de vejiga es el 7° más común en hombres y se trata de la neoplasia más común del tracto urinario. Más del 75 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de vejiga se tratan de no músculo-invasivo (NMIBC), siendo un 10-25 % de ellos los que progresarán a cáncer vesical músculo-invasivo (MIBC).

En este capítulo nos centraremos en el diagnóstico de esta patología y el empleo de las últimas técnicas empleadas para su diagnóstico, como son los marcadores tumorales y la biopsia líquida.

Para realizar un diagnóstico precoz de esta patología es importante conocer la sintomatología con la que cursa. La forma más común de presentación es la hematuria monosintomática; otra forma con la que puede cursar es mediante síntomas irritativos sin hematuria macroscópica y en casos donde el tumor es avanzado puede generar, síntomas obstructivos y/o dolor pélvico.

Para su diagnóstico es imprescindible una correcta y exhaustiva anamnesis donde no pueden faltar antecedentes tabáquicos o antecedentes profesionales, así como episodios previos de hematuria.

En cuanto a las pruebas complementarias:

- **Ecografía abdominal:** Es la más usada para el screening debido a que es inocua y fácilmente reproducible aunque dependiendo de la constitución del paciente o el tipo de tumor, varias lesiones pueden escapar al diagnóstico con esta técnica (ej Ca urotelial in situ (CIS) o tumores del tracto urinario superior).

- **TC /UroTC:** Es muy sensible y permite valorar el tracto urinario superior de forma detallada. Así mismo, en determinadas lesiones permite valorar el grado de invasión tumoral.
- **RMN multiparamétrica:** Recientemente se ha incorporado un sistema VI-RADS, similar al PI-RADS en la próstata, que nos permitiría distinguir entre tumores musculo invasivo y aquellos que no lo son. Aun no se ha implantado de forma rutinaria.
- **Citologías:** Se trata de un examen de una muestra de orina evacuada u obtenida mediante lavado vesical en busca de células cancerosas exfoliadas. Esta técnica nos proporciona alta sensibilidad para tumores de alto grado. Los resultados de este estudio se obtienen según los criterios del Sistema de Paris donde nos proporcionan 5 categorías (Sin diagnóstico, negativo, atipia, sospechosa para Ca urotelial de alto grado o positivo para malignidad).
- **Cistoscopia ambulatoria o en quirófano:** Se trata de la introducción a través del trato urinario inferior de una cámara que puede ir unido a un mecanismo de trabajo que nos permita reseca la lesión o tomar una biopsia de la lesión. Se trata de la prueba complementaria gold estándar para el diagnóstico y seguimiento de los tumores vesicales. Nos permite localizar y describir las lesiones (es decir, si es exofítica o plana, sangrante, aspecto sólido, el tipo de papila, dimensiones ...). Aunque hay que tener en cuenta que la confirmación se realiza mediante estudio histopatológico de la resección de la lesión, biopsia fría o a través de BMN (Biopsias múltiples normalizadas); esta última se realiza cuando en la cistoscopia sospechamos de CIS o en cistoscopia normal con citologías positivas.

Es imprescindible para el diagnóstico la representación del músculo detrusor en la biopsia (a excepción de si se tratan de tumores in situ o Ta de Bajo Grado). La ausencia de músculo detrusor en la muestra se asocia con un riesgo significativamente mayor de enfermedad residual, recurrencia temprana e infraestadificación del tumor.

Tanto la cistoscopia ambulatoria o en quirófano se realizan con luz blanca en la mayoría de centros. Sin embargo, el uso de luz blanca puede hacer que dificulte la visualización de algunas lesiones. Esta situación hizo aparecer el diagnóstico mediante el uso de otras técnicas:

- 1. Estudio Fotodinámico o de fluorescencia:** Se realiza usando una luz ultravioleta tras la instilación intravesical de un fotosensibilizador o su precursor, generalmente de ácido 5-aminolevulínico (ALA) o ácido hexaminolevulínico (HAL). Siendo más sensible para el diagnóstico de lesiones vesicales, sobre todo CIS. (Imagen 1)

2. Imágenes de banda estrecha (NBI): Mejora el contraste entre el urotelio normal y el tejido canceroso hipervascular. (Imagen 2)

Imagen 1. Estudio fotodinámico.

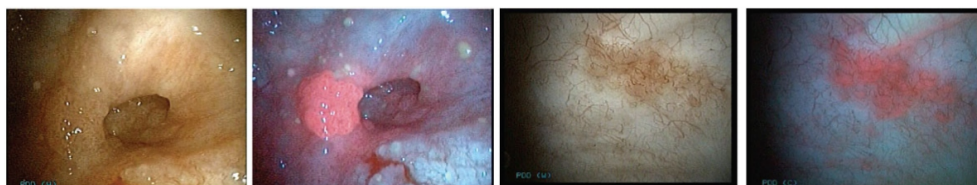
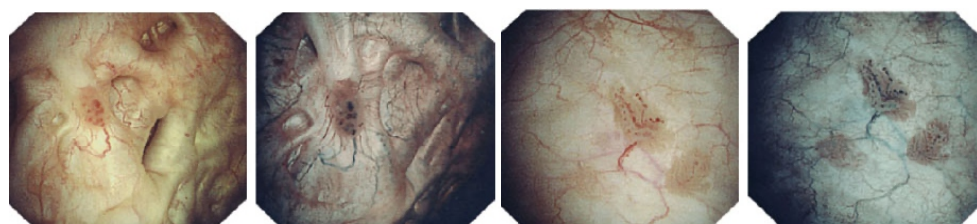


Imagen 2. Imágenes de banda estrecha (NBI).



Actualmente se está investigando nuevas técnicas no invasivas que permitan:

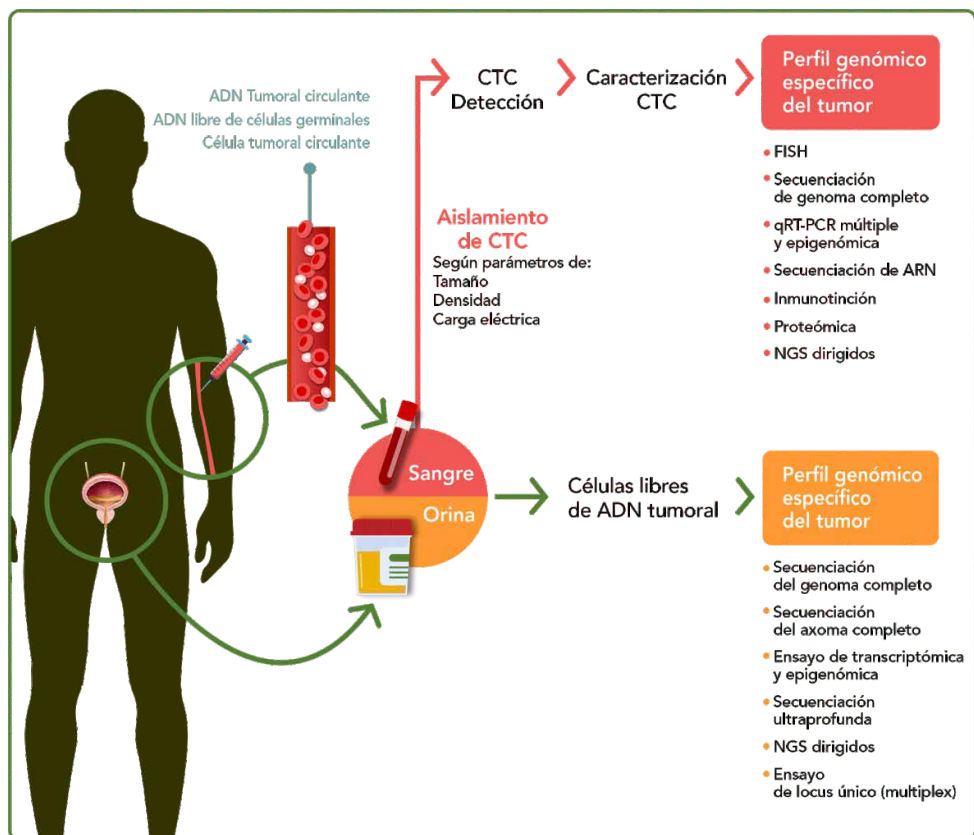
1. **Cribado** de la población con riesgo de cáncer de vejiga.
2. **Diagnóstico** de pacientes tras hematuria u otros síntomas sugestivos de cáncer de vejiga (detección primaria).
3. **Vigilancia** del cáncer de vejiga no músculo-invasivo:
 - Seguimiento del cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo con objetivo de detectar lo antes posible la recurrencia.
 - Seguimiento del cáncer de vejiga no músculo-invasivo de riesgo bajo/intermedio con objetivo de disminuir en número de cistoscopias.
4. **En tumores músculo-invasivo** para determinar el mejor tratamiento y Pronóstico del paciente.

Es por este motivo que entran en juego la biopsia líquida y los biomarcadores (Imagen 3).

Biopsia líquida: Se trata de estudiar el ADN o moléculas del mismo presente en una muestra sanguínea o de orina con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz de, en este caso, tumores vesicales.

Biomarcadores: Este término hace referencia al análisis no invasivo de moléculas asociadas a tumores (p. ej., enzimas, polímeros o proteínas asociadas a células tumorales), en fluidos biológicos (como sangre, plasma, orina, y saliva). El estudio de biomarcadores en el Ca vesical tiene lugar en la orina por ser un medio óptimo para su estudio por ser un biofluido menos complejo y con menor celularidad que la sangre, además la histología de la mayoría de las neoplasias se corresponden a neoplasias uroteliales (90 %) y escamosos (5 %) que se tratan de tipos histológicos se caracterizan por una propensión a exfoliarse.

Imagen 3. Procedimiento para procesar de biopsia líquida.



Lo que concluyen los artículos analizados para este capítulo es que estas nuevas técnicas son prometedoras para el diagnóstico y seguimientos de neoplasia vesicales, sobre todo en determinadas ocasiones (por ejemplo: Cistoscopia negativa y una citología urinaria no concluyente/sospechosa o disminución de cistoscopias en el seguimiento). Destacan 4 biomarcadores (Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert Bladder y EpiCheck), que presentan una alta sensibilidad, mayor que la citología, y VPN (valor predictivo negativo) para los tumores de alto grado pudiendo acercarse a la sensibilidad de la cistoscopia, aunque actualmente, ningún marcador urinario puede reemplazarla durante el seguimiento de los tumores o disminuir la frecuencia de cistoscopia.

Este tipo de técnicas siguen en estudio, existen varios proyectos multicéntricos donde se emplean para el seguimiento de los tumores, aunque actualmente no están instaurados en el seguimiento o cribado de la población en la mayoría de centros.

Lo que concluyen los artículos analizados para este capítulo es que estas nuevas técnicas son prometedoras para el diagnóstico y seguimientos de neoplasia vesicales, sobre todo en determinadas ocasiones (por ejemplo: Cistoscopia negativa y una citología urinaria no concluyente/sospechosa o disminución de cistoscopias en el seguimiento). Destacan 4 biomarcadores (Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert Bladder y EpiCheck), que presentan una alta sensibilidad, mayor cistoscopias en el seguimiento). Destacan 4 biomarcadores (Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert Bladder y EpiCheck), que presentan una alta sensibilidad, mayor que la citología, y VPN (valor predictivo negativo) para los tumores de alto grado pudiendo acercarse a la sensibilidad de la cistoscopia, aunque actualmente, ningún marcador urinario puede reemplazarla durante el seguimiento de los tumores o disminuir la frecuencia de cistoscopia. Este tipo de técnicas siguen en estudio, existen varios proyectos multicéntricos donde se emplean para el seguimiento de los tumores, aunque actualmente no están instaurados en el seguimiento o cribado de la población en la mayoría de centros.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
- [2] Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783.

- [3] Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*, 2020. 12: 2994
- [4] Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, Rouprêt M, Babjuk M, Palou J, Shariat SF. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2018 Dec;36(12):1981-1995. doi: 10.1007/s00345-018-2380-x. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29931526; PMCID: PMC6280823.
- [5] Crocetto F, Barone B, Ferro M, Busetto GM, La Civita E, Buonerba C, Di Lorenzo G, Terracciano D, Schalken JA. Liquid biopsy in bladder cancer: State of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Feb;170:103577. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103577. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34999017.
- [6] Kouba E, Lopez-Beltran A, Montironi R, Massari F, Huang K, Santoni M, Chovanec M, Cheng M, Scarpelli M, Zhang J, Cimadamore A, Cheng L. Liquid biopsy in the clinical management of bladder cancer: current status and future developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Feb;20(2):255-264. doi: 10.1080/14737159.2019.1680284. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31608720.
- [7] D'ndrea, D., et al. Precisión diagnóstica, utilidad clínica e influencia en la toma de decisiones de una prueba de biomarcador de metilación en orina en la vigilancia del cáncer de vejiga no músculo-invasivo. *BJU Int*, 2019. 123: 959.
- [8] Roupret, M., et al. Diagnostic Accuracy of MCM5 for the Detection of Recurrence in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Followup: A Blinded, Prospective Cohort, Multicenter European Study. *J Urol*, 2020. 204: 685.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN TUMORES VESICALES NO MÚSCULO INVASIVOS: CIRUGÍA Y TRATAMIENTOS ENDOVESICALES

JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI, LAURA ALONSO CALVAR,
VIRGINA GARCÍA-TERENTE FERNÁNDEZ

APROXIMADAMENTE EL 75% de los pacientes con tumores vesicales presentan enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta, CIS) o submucosa (estadio T1) [1]. Los pacientes con tumores Ta, T1 y CIS tienen una alta prevalencia de la enfermedad debido a la supervivencia a largo plazo en muchos casos y a un menor riesgo de mortalidad específica por cáncer. En este capítulo se expondrán las distintas alternativas de tratamiento de los tumores vesicales NO músculo invasivos, tanto el tratamiento quirúrgico como opción inicial así como los distintos métodos endovesicales de tratamiento en el escenario ayudante.

TRATAMIENTO INICIAL

La resección transuretral de vejiga (RTU vesical) con sus distintas variables (resección clásica o en bloque) es el tratamiento quirúrgico endoscópico inicial en los tumores vesicales. El objetivo es establecer un diagnóstico/estadificación patológico preciso y eliminar por completo todas las lesiones visibles. Es un procedimiento crucial en el manejo de los tumores vesicales.

El carcinoma in situ puede presentarse como un área rojiza aterciopelada, indistinguible de la inflamación, o puede no ser visible en absoluto. Por este motivo, ante la sospecha clínica de este tipo de tumor se deben tomar biopsias del urotelio sospechoso. En pacientes con citología de orina positiva y mucosa de aspecto normal en la cistoscopia, se recomiendan biopsias

vesicales sistemáticas para obtener un mapeo representativo de la mucosa de la vejiga [2].

El riesgo de afectación de la uretra prostática es mayor si el tumor se localiza en el trigono o el cuello de la vejiga o en presencia de CIS vesical y múltiples tumores por lo que se recomienda la toma de una muestra de uretra prostática en los casos descritos [3].

Se ha demostrado el riesgo significativo de tumor residual después de la RTU y con esto el riesgo potencial de empeorar los resultados oncológicos por lo que en situaciones concretas está indicado una segunda resección con el objetivo de eliminar cualquier tumor residual. Se recomienda realizar una segunda RTU 14 a 42 días después de una RTU inicial incompleta, o en caso de duda sobre la integridad de una RTU, si no hay músculo detrusor en la muestra después de la resección inicial con excepción de los tumores Ta LG/G1 y el CIS primario y en tumores T1.

ESTRATIFICACIÓN Y TRATAMIENTO POR GRUPOS DE RIESGO

Después del tratamiento quirúrgico inicial y para poder facilitar el tratamiento se recomienda estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en función de su probabilidad de progresión a una enfermedad músculo-invasiva. Las nuevas definiciones de grupos de riesgo proporcionadas en el año 2021 por la Asociación Europea de Urología se basan en un análisis de datos clínicos de pacientes y en el cálculo de sus puntuaciones de progresión para clasificar a los pacientes en grupo de riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo [4]. La calculadora de riesgo es accesible por vía informática en www.nmibc.net.

Se ha demostrado que la instilación intravesical única de distintos fármacos quimioterápicos (Mitomicina C como el más utilizado) actúa destruyendo las células tumorales circulantes después de la RTU y mediante un efecto ablativo sobre las células tumorales residuales en el sitio de resección y en los tumores pequeños que no se han tratado. Se ha demostrado que esta instalación reduce significativamente la tasa de recurrencia en comparación con la RTU sola [5]. Se recomienda en pacientes con tumores vesicales no músculo invasivos primarios de bajo riesgo y en aquellos de riesgo intermedio con recurrencia de enfermedad detectada más de un año después de la RTU previa, la instilación se realizará entre las 6 y 24 horas posteriores a la RTU.

La inmunoterapia con instilación intravesical con bacillus Calmette-Guérin (BCG) ha demostrado la disminución del riesgo de recurrencia y progresión en tumores vesicales no músculo invasivos [6, 7] por lo que se ha establecido como tratamiento adyuvante en tumores de riesgo intermedio

y alto. Últimamente se ha cuestionado el papel de la BCG en la prevención del riesgo de progresión de tumores vesicales a músculo invasivos [8].

En pacientes dentro del grupo de riesgo intermedio el tratamiento adyuvante se puede realizar con inmunoterapia con bacillus Calmette-Guérin (BCG) durante 1 año en esquema de inducción y mantenimiento o quimioterapia con Mitomicina C. Se recomienda en pacientes con mejor pronóstico dentro de este grupo iniciar tratamiento con Mitomicina C y reservar el tratamiento con BCG en aquellos que hayan recibido previamente Mitomicina C y tengan recurrencia a pesar del tratamiento.

En pacientes dentro del grupo de riesgo alto el tratamiento adyuvante se realizará con instilaciones de BCG intravesical en esquema de inducción y mantenimiento con una duración de 1 a 3 años, siendo el esquema de 3 años el más recomendado.

En pacientes del grupo de muy alto riesgo se realizará tratamiento radical mediante cistectomía. En pacientes que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico radical o que no lo deseen se propondrá tratamiento intravesical con BCG en esquema de inducción y mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
- [2] Van der Meijden, A., et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999. 35: 267.
- [3] Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
- [4] Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2021. 79: 480.
- [5] Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231.
- [6] Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C

versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.

- [7] Sylvester, R.J., et al. 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. 168: 1964.
- [8] Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, Kilian S, Jensen K, Dahm P, Meerpohl JJ. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 8;1(1):CD011935. doi: 10.1002/14651858.CD011935.pub2. PMID: 31912907; PMCID: PMC6956215.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN TUMORES DE VEJIGA MÚSCULO INVASIVO: CIRUGÍA, PRESERVACIÓN VESICAL, NEOADYUVANCIA Y ADYUVANCIA

VIRGINIA GARCÍA-TERENTE FERNÁNDEZ, PELAYO SUÁREZ SAL, LAURA ALONSO CALVAR

APROXIMADAMENTE UN 25% de los pacientes que se diagnostican de un tumor vesical son tumores músculo-invasivos. En pacientes con infiltración muscular confirmada se debe realizar TC tórax, abdomen y pelvis incluyendo fase de eliminación. Si la realización de UroTC estuviera contraindicada, se debe realizar RMN [1].

EVALUACIÓN DE LA COMORBILIDAD, FRAGILIDAD Y COGNICIÓN

Es importante detectar la fragilidad, deterioro cognitivo y proporcionar una evaluación geriátrica integral de los pacientes que se diagnostican de un cáncer de vejiga músculo-invasivo (CVMI). La evaluación de la comorbilidad proporciona un mejor indicador de la esperanza de vida que la edad del paciente y ayuda a identificar factores que probablemente interfieren con el tratamiento, evolución y pronóstico. La estratificación de los pacientes según su fragilidad utilizando un enfoque multidisciplinar ayudará a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de cirugía radical así como optimizar los resultados de tratamiento [2].

Las complicaciones de la cirugía radical pueden estar directamente relacionadas con la comorbilidad preexistente, así como con el procedimiento quirúrgico, la anastomosis intestinal o la derivación urinaria. La edad se considera un factor pronóstico de la cirugía radical, si bien la edad cronológica es menos importante que la fragilidad, entendiendo fragilidad como la ca-

pacidad reducida para responder a factores estresantes. Existe controversia entre la edad y la indicación de cirugía radical si bien la cistectomía radical se asocia con mayor reducción del riesgo de muerte relacionada con la enfermedad en pacientes menores de 80 años [2, 3].

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El tratamiento estándar para pacientes con CVMI urotelial u otras variantes histológicas es la cirugía radical. Sin embargo, la cistectomía radical sólo proporciona una supervivencia global del 50% a 5 años. Para mejorar estos resultados en pacientes con enfermedad cN0M0 surge la neoadyuvancia basada en Cisplatino [4].

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la quimioterapia neoadyuvante.

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Carga enfermedad MICROMETASTÁSICA menor	Comprometer resultados NO SENSIBLES a QT
Reflejo de QUIMIOSENSIBILIDAD in vivo	SOBRETRATAMIENTO La estadificación clínica mediante: Palpación bimanual, Tco RMN pueden dar lugar a sobre o subestadificación (70%)
Mejor TOLERANCIA y cumplimiento	
MÁRGENES QUIRÚRGICOS negativos	Paciente eligible para COMBINACIÓN CIS-PLATINOS Otro tratamiento o monoterapia son inferiores
NO afecta MORBILIDAD OPERATORIA	

Varios estudios se centran en valorar el tipo de quimioterapia: Cisplatino en monodosis o combinado así como el número de ciclos. Se ha demostrado un aumento del 8% de la supervivencia a 5 años que incluso podría llegar al 30-35% a 10 años en pacientes que reciben neoadyuvancia. Así como un beneficio terapéutico significativo para aquellos casos en los que se tratan con quimioterapia de combinación con Cisplatino [4]. Han surgido regímenes terapéuticos más modernos a base de Gemcitabina y Carboplatino que han demostrado tasas similares de respuesta frente al esquema clásico de M-VAC (Metotrexante, Vinblastina, Adriamicina y Carboplatino) disminuyendo los efectos secundarios y por tanto se consideran el tratamiento de elección en neoadyuvancia [5]. En el futuro, marcadores genéticos en el contexto de una medicina personalizada podrían facilitar la selección de pacientes.

INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE

Actualmente la inmunoterapia con inhibidores del punto de control en monoterapia o en diferentes combinaciones están siendo valorados en ensayos fase II y III con resultados iniciales prometedores. La inhibición del punto de control de PD1-PDL1 ha demostrado un beneficio significativo en pacientes metastásicos o irreseccables. Los inhibidores se prueban cada vez más como tratamiento neoadyuvante ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Los resultados del ensayo clínico fase II con Pembrolizumab (iPDL1) demuestran una remisión completa (pT0) en el 42% de los pacientes y una remisión parcial (pT1-Ta) en el 54%. La combinación de Gemcitabina y Pembrolizumab alcanzó una remisión completa en el 56% y parcial de al menos el 36% [6]. Sin embargo, no está aprobada aún la neoadyuvancia con inmunoterapia.

RADIOTERAPIA

No se debe ofrecer radioterapia preoperatoria en carcinoma vesical músculo invasivo. La radioterapia preoperatoria (45-50Gy) supone una reducción del estadio tras 4-6 semanas sin impacto en la supervivencia. La adición de radioterapia a la quimioterapia adyuvante se asocia con una mejora en la supervivencia libre de recidiva local tras la cistectomía en pacientes que presentan estadio avanzado (pT3b-4 o N+) [7].

CIRUGÍA RADICAL

La cistectomía radical es el tratamiento estándar para el carcinoma vesical músculo invasivo. El estado funcional y la esperanza de vida influyen en la elección del tratamiento primario así como en el tipo de derivación urinaria. No se debe retrasar la cirugía más de 3 meses ya que aumenta el riesgo de progresión y mortalidad cáncer específica, al menos que el paciente reciba neoadyuvancia. Para garantizar un buen resultado oncológico tras cirugía se deben realizar al menos 10 y preferiblemente más de 20 cirugías en el hospital al año.

En hombres la cirugía radical consiste en la extirpación de: vejiga, próstata, vesículas seminales, uréteres distales y linfadenectomía. En el 20-50% se encuentra carcinoma prostático concomitante que no altera la supervivencia. Existen diferentes abordajes para mejorar la función miccional y sexual en pacientes. La cistectomía con preservación de la función sexual debe garantizar resultados funcionales y oncológicos. La base de evidencia sugie-

re que estos procedimientos pueden producir mejores resultados sexuales que la cirugía radical estándar sin comprometer resultados oncológicos. La calidad de la evidencia científica es moderada por lo que deben ser pacientes cuidadosamente asesorados, seleccionados y monitorizados [8].

En mujeres la cirugía radical consiste en la extirpación de: vejiga, toda la uretra, parte de la vagina, uréteres distales y linfadenectomía. Los trastornos de suelo pélvico, la disfunción sexual y miccional son frecuentes en pacientes femeninas tras cistectomía radical. Al igual que en varones existen técnicas de preservación. Desde el punto de vista oncológico la malignidad concomitante en órganos ginecológicos es rara y las recurrencias locales reportadas son infrecuentes. Los datos sobre preservación en mujeres son inmaduros.

LINFADENECTOMÍA

El registro del número de ganglios linfáticos, el número de ganglios positivos y la extensión extraganglionar es fundamental para un correcto estadije de los pacientes con carcinoma vesical músculo invasivo. La extensión óptima de la linfadenectomía no se ha establecido hasta la fecha. Se plantea la posibilidad de:

- Linfadenectomía estándar: hasta bifurcación iliaca común, uréter borde medial e incluyendo iliaco interno, presacro, obturatriz y externos.
- Linfadenectomía extendida: incluyendo también bifurcación aórtica, iliacos comunes y presacos mediales a los uréteres. Borde lateral genitofemoral, vena iliaca circunfleja, ligamento lacunar y Cloquet.
- Linfadenectomía superextendida: que amplía la extensión hasta la mesentérica inferior.

Se ha sugerido que la supervivencia libre de progresión y supervivencia global podrían estar en relación con el número de ganglios. Aunque no se sabe el número mínimo que se debe extirpar las tasas de supervivencia aumenta con el número de ganglios disecados [9].

TÉCNICA

La experiencia del cirujano y el volumen del centro son factores clave para el resultado, no la técnica quirúrgica. La cirugía abierta, laparoscópica y robótica presenta tasas similares de complicaciones. Respecto a la mayoría de los criterios de valoración, incluido el oncológico y la calidad de vida,

no se encuentran diferencias entre abierta o robótica. La cistectomía radical asistida por robot tiene un tiempo operatorio más largo y un coste importante, pero una estancia hospitalaria más corta y menor pérdida de sangre en comparación con la cirugía abierta [10].

DERIVACIÓN URINARIA

Se debe asegurar que los pacientes estén bien informados sobre las diversas opciones de derivación urinaria antes de tomar una decisión: neovejiga tipo Studer, derivación ureteroileal tipo Bricker o ureterocutaneostomía. El tipo de derivación no debe afectar al resultado oncológico.

El íleon terminal es el segmento de elección para la derivación urinaria. El tiempo de recuperación intestinal puede reducirse mediante el uso de movilización y tolerancia temprana así como con estimulación gastrointestinal con Meto-clopramida o chicle. Se requiere la colaboración del paciente y motivación para aprender sobre la derivación urinaria elegida. Por lo que se contraindica la realización de neovejiga en pacientes que presentan enfermedades neurológicas, psiquiátricas, esperanza vida limitada, alteración grave hepática o renal y márgenes positivos.

La neovejiga ileal se realiza en un 10-20% de los casos. Respecto a las complicaciones a largo plazo se encuentran la incontinencia urinaria diurna y nocturna, estenosis ureterointestinal, trastornos metabólicos y déficit de B12.

La ureterocutaneostomía, es la técnica más sencilla. El tiempo quirúrgico, las complicaciones la pérdida de sangre-transfusión y la estancia hospitalaria son menores. Será la técnica indicada en pacientes frágiles, con mal pronóstico o que presenten un riñón único.

La derivación ureteroileal tipo Bricker tiene menos complicaciones tardías que las neovejigas; sin embargo, los datos dicen que hasta el 48% de los pacientes desarrollan complicaciones precoces: infecciones urinarias, pielonefritis, fuga ureteroileal y estenosis [11].

COMPLICACIONES

El resultado quirúrgico está influenciado por: la comorbilidad, edad, tratamiento previo del carcinoma vesical y otras enfermedades pélvicas, el volumen de cistectomías realizadas por cirujano y hospital así como el tipo de derivación urinaria. Para evaluar las diferentes complicaciones se debe emplear la clasificación CLAVIEN:



TERAPIA DE PRESERVACIÓN VESICAL

La terapia trimodal de preservación vesical ha demostrado una respuesta terapéutica similar a la cistectomía radical, mejorando el impacto en la calidad de vida del paciente y eliminando en parte los riesgos asociados a una cirugía radical. Si bien, no existen ensayos clínicos randomizados que permitan comparar la cistectomía radical y la terapia de preservación. Para el éxito de la terapia de preservación, es fundamental: una adecuada selección de pacientes mediante criterios estrictos de inclusión así como una correcta monitorización y seguimiento que permita detectar pacientes no respondedores o que han fracasado a la terapia trimodal a los que se les debe ofrecer otras opciones de forma precoz [12].

Los principios de la terapia trimodal son:

- Control local a través de resección transuretral de vejiga y radioterapia
- Control sistémico de la enfermedad (micrometástasis) gracias a la quimioterapia que aportaría además un efecto radiosensibilizante.

Propondremos este tipo de terapia de preservación a: pacientes no candidatos a cirugía radical por su comorbilidad y a aquellos a los que, siendo subsidiarios de cirugía radical, desestiman dicho tratamiento y optan por la estrategia de preservación vesical como una alternativa oncológicamente segura y con intención curativa.

La selección de pacientes es un criterio fundamental para conseguir resultados oncológicos óptimos. Los criterios de inclusión son: tumores con un estadio clínico T2-T3aN0M0 cuya anatomía patológica sea la de carcinoma de células tradicionales tras RTU vesical completa de un tumor de menos de 5cm en un paciente ECOG menor o igual a 2. Se deben excluir, al menos de forma parcial, aquellos tumores que presenten Cis, multifocalidad o aquellos pacientes que presenten hidronefrosis, antecedentes de tumor no músculo-invasivo o disfunción vesical. Se deben excluir siempre aquellos que tengan afectación de uretra prostática o presenten un Cis extenso [12].

TRATAMIENTO ADYUVANTE

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La QT adyuvante en paciente con pT3-4 y o N+M0 aún está en debate. Se puede asociar con una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global pero sin poder estadístico suficiente.

Una publicación reciente de la EORTC demostró mejora significativa de la supervivencia libre de progresión para quimioterapia inmediata en comparación con la diferida pero no hubo mejoría en cuanto a la supervivencia global. A partir de las pruebas actualmente disponibles, todavía no está claro si la QT adyuvante inmediata o en el momento de la recaída es superior o si los dos enfoques son equivalentes con respecto al criterio de supervivencia global [13].

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la quimioterapia adyuvante.

VENTAJAS	INCONVENIENTES
ESTADIFICACIÓN patológica precisa	No evaluación de la QUIMIOSENSIBILIDAD in vivo
NO SOBRETREATAMIENTO de pacientes con bajo riesgo de micrometástasis	RETRASO o intolerancia por MORBILIDAD postoperatoria
NO DEMORA en el tratamiento definitivo	EVIDENCIA limitada de ECA

INMUNOTERAPIA ADYUVANTE

La FDA ha aprobado Nivolumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con Ca urotelial que tienen alto riesgo de recurrencia tras cirugía. Un informe prometedor ha sugerido el papel potencial de ctDA para guiar el uso de inmunoterapia con Atezolizumab en adyuvancia [14].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Paik, M.L., et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol, 2000.
- [2] Williams, S.B., et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. Eur Urol Oncol, 2018.
- [3] Bolenz, C., et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int, 2010.

- [4] Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis. *Eur Urol*, 2004.
- [5] Griffiths, G., et al. 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.
- [6] Necchi, A., et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2018.
- [7] Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019.
- [8] Hernandez, V., et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol*, 2017
- [9] Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*, 2013.
- [10] Rai, B.P., et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.
- [11] Nieuwenhuijzen, J.A., et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008.
- [12] Williams, S.B., et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated With Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Surg*, 2018.
- [13] ylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000.
- [14] Powles, T., et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*, 2021.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA VESICAL METASTÁSICO

PABLO SÁNCHEZ VERDES

INCIDENCIA Y PRONÓSTICO

EL CARCINOMA VESICAL METASTÁSICO al diagnóstico es una enfermedad infrecuente que ocupa el 10-15% de los casos de carcinoma vesical, sin embargo, hasta el 50% de los pacientes intervenidos de cistectomía radical por la presencia de carcinoma vesical musculoinvasivo pueden progresar a enfermedad diseminada durante el seguimiento [1]. Los órganos donde más frecuentemente se asientan las metástasis de carcinoma vesical son el pulmón y el hígado [2].

Si bien, se trata de una enfermedad agresiva de pronóstico desfavorable. Su tratamiento es sistémico y consiste en quimioterapia y/o inmunoterapia, con las que se consiguen respuestas al tratamiento en un 40-70% de los pacientes [3].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tumor vesical metastásico se realizará mediante estudio de extensión, siendo el TC tórax, abdomen y pelvis con urografía la prueba de imagen de elección. En caso seleccionados, se recomienda la realización de PET/TC, ya que presenta una mayor sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares [4].

TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma vesical metastásico se ha mantenido prácticamente sin cambios en los últimos 20 años, donde la terapia con combinaciones basadas en cisplatino se mantiene como el tratamiento que consigue las mejores tasas de supervivencia global [5]. La respuesta inicial al tratamiento con cisplatinos es buena, sin embargo, no es desdeñable la progresión de la enfermedad, remarcando una supervivencia a 5 años del 5-20% [3].

1. OPCIONES DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

- Quimioterapia basada en platinos: Cisplatino y Carboplatino.
- Inhibidores del punto de control inmunitario: Ipilimumab, Tremelimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab.
- Combinaciones anticuerpo-fármaco: Enfortumab-vedotin y Sacituzumab-govitecan.
- Inhibidores del receptor de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR): Erdafitinib y Infigratinib.

2. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

En primera línea de tratamiento deberemos dividir al paciente según si es apto para tratamiento con Cisplatino, apto para Carboplatino (si no es apto para Cisplatino) o no apto para quimioterapia con platinos.

El 50% de los pacientes no se consideran aptos para tratamiento con quimioterapia basada en Cisplatino (pero si pueden ser candidatos a tratamiento con Carboplatino). Son aquellos que cumplen al menos uno de los siguientes criterios [5]:

- ECOG PS >1.
- Filtrado glomerular ≤ 60 ml/min (es el limitante más importante).
- Fallo cardíaco grado III de la New York Heart Association (NYHA).
- Pérdida de audición ≥ 2 .
- Neuropatía periférica ≥ 2 .

Se consideran pacientes no aptos para tratamiento con cualquier tratamiento con platinos (Cisplatino o Carboplatino) aquellos que presenten alguno de los siguientes criterios [5]:

- ECOG PS ≥ 2
- Filtrado glomerular ≤ 30 ml/min.
- Combinaciones de ECOG PS 2 y filtrado glomerular <60ml/min.

Con respecto al tratamiento con quimioterapia basada en Cisplatino, considerada línea de elección, el esquema estándar de tratamiento actual es en combinación con Gemcitabina, ya que presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad en el paciente [6]. Esta misma combinación con Gemcitabina sería de elección en pacientes aptos para tratamiento con Carboplatino.

En caso de pacientes no candidatos a tratamiento con platinos, la FDA ha aprobado el tratamiento con inmunoterapia: Pembrolizumab y Atezolizumab, independientemente de la expresión de PD-L1 (no así la EMA que sólo aprueba dichos tratamientos en caso de expresión positiva de PD-L1) [6].

A su vez, se recomienda el tratamiento con inmunoterapia de mantenimiento (Avelumab) en aquellos pacientes que presentan enfermedad estable o respuesta parcial/completa tras terminar tratamiento con quimioterapia basada en platinos. Se ha objetivado un aumento de la supervivencia global (21 meses vs 14 meses) [6].

3. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

- a) Platinos: En pacientes tratados con platinos en primera línea se han demostrado buenas respuestas a tratamiento en la combinación de Paclitaxel y Gemcitabina. Se recomienda el re-tratamiento con platinos en caso de progresión de la enfermedad con al menos 6-12 meses de margen desde el tratamiento [6].
- b) Inmunoterapia: el Pembrolizumab es el fármaco aprobado (FDA y EMA) en segunda línea que progresan durante o tras quimioterapia. Se observó una mejoría significativa de la supervivencia global en pacientes tratados con Pembrolizumab independientemente de la expresión de PD-L17.
- c) Nuevas moléculas
 1. Combinaciones anticuerpo-fármaco [5]:
 - Enfortumab vedontin es un combinado de anticuerpo-fármaco dirigido a una molécula de adhesión celular con alta expresión en el carcinoma urotelial (Nectin-4) que se conjuga con monometil auristatina E (MMAE). Este tratamiento está aprobado en pacientes que ya hayan recibido tratamiento con inmunoterapia y quimioterapia basada en platinos.
 - Sacituzumab govitecan es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al antígeno de superficie celular del trofoblasto

(Trop-2) combinado con el metabolito activo del irinotecán. Aprobado por la FDA para tratamiento tras quimioterapia e inmunoterapia.

2. Inhibidores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR):
 - Erdafitinib: aprobado en pacientes con alteraciones de FGFR2/3 tras quimioterapia.
 - Infigratinib.

4. SITUACIONES ESPECIALES

- a) Tratamiento neoadyuvante previo: en casos de pacientes con cáncer vesical que progresa a metastásico se recomienda utilizar el mismo tratamiento perioperatorio si han pasado 12 meses del tratamiento sistémico [5].
- b) Tumores no uroteliales: en caso de tumores con histología mixta, se debe tratar de igual manera que a una estirpe urotelial pura. Los pacientes que presenten una diferenciación no urotelial predominante (adenocarcinoma de uraco, diferenciación escamosa, neuroendocrino... Deben ser tratados de forma selectiva [5].
- c) Tratamiento local de metástasis (cirugía o radioterapia): su beneficio no está claro, por lo que los casos seleccionados deben ser presentados en comité de tumores. Estos tratamientos deben reservarse a pacientes seleccionados (ECOG PS 0-1, que presenten respuesta a quimioterapia y enfermedad oligometastásica potencialmente reseccable en ausencia de metástasis óseas o hepáticas) [5].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] [1] Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008. 180: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485392>
- [2] Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421461>
- [3] Han H, Yu F, Wu C, Dai L, Ruan Y, Cao Y, et al. Trends and Utilization of Inpatient Palliative Care Among Patients With Metastatic Bladder Cancer. *J Palliat Care* 2021;36(2):105-2

- [4] Guzzo TJ, Christodouleas JP, Vaughn DJ. Management of Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. En: Partin AW, editor. Campbell-Walsh-Wein UROLOGY. Twelfth edition. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 3112–2
- [5] Witjes JA. EAU Guidelines on MIBC and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [Citado el 7 de agosto de 2022.]
- [6] von der Maase, H., 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*, 2000. 18: 3068. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/>
- [7] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-6.

SÍNTESIS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO Y ENDOVESICAL EN EL CÁNCER VESICAL

ADÁN RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ,
VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ

TRATAMIENTO ENDOVESICAL DE LA ENFERMEDAD NO MÚSCULO INVASIVA (TNMI)

EL TRATAMIENTO ÓPTIMO del TNMI implica la resección completa de todas las lesiones visibles en la vejiga seguida de instilaciones intravesicales (que variarán en función del riesgo) o bien una cistectomía radical temprana [1].

- Bajo riesgo: En tumores pTa de bajo grado (< 3 cm, sin carcinoma in situ [CIS]) y recurrencias papilares pequeñas detectadas a partir del primer año, se recomienda una única instilación inmediata de quimioterapia intravesical (QTi), como mitomicina C, dentro de las primeras 24 horas post-RTU.
- Riesgo intermedio: En tumores pTa de alto grado, pT1 o con carcinoma in situ se recomienda terapia intravesical ya sea mediante instilaciones de QTi durante un 1 año, o de BCG durante 12 meses (terapia de inducción con seis instilaciones de BCG semanales, seguida de terapia de mantenimiento con tres instilaciones de BCG a los 3, 6 y 12 meses después del inicio del ciclo de inducción).
- Alto riesgo: En tumores de alto grado se recomienda BCG intravesical durante 1-3 años (al menos 1 año). Una inducción con instilaciones semanales durante 6 semanas seguidas de instilaciones a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

Otros tratamientos intravesicales se han investigado en este escenario.

Otro factor, es que recientemente se han publicado los datos del uso de Nadofaragene firadenovec intravesical, un adenovirus recombinante deficiente en replicación que administra ADNc de interferón alfa-2b humano al epitelio de la vejiga, el cual resultó eficaz, con una relación beneficio/riesgo favorable, en pacientes con TNMI que no respondía a la BCG [2].

Así mismo en ESMO 2023 se presentó el marco de estudio del ensayo SunRISe-3 que evalúa el uso de TAR-200 (un sistema de administración de fármacos intravesical que proporciona una liberación local continua de gemcitabina) +/- cetrelimab. Los datos preliminares de SunRISe-1 [3] demostraron que el 73% de los pacientes con TNMI que no responde a BCG experimentan una respuesta completa con la monoterapia con TAR-200 (38% con la monoterapia con cetrelimab).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA MÚSCULO INVASIVO (CVMI)

La cirugía es el tratamiento "Gold Standard", aunque el riesgo de recidiva sigue siendo alto, con una supervivencia a 5 años de aproximadamente el 50%. Para mejorar estos resultados, se recomienda la quimioterapia neoadyuvante, su uso en el contexto de la adyuvancia sigue siendo controvertido.

CVMI TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante tiene la finalidad de tratar la enfermedad micrometastásica y debe distinguirse de la quimioterapia (QT) administrada con la intención de conservar la vejiga, que trataremos en un siguiente punto.

El uso de quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino es respaldado por un metaanálisis de 11 ensayos aleatorios con 3005 pacientes. Este metaanálisis mostró un aumento absoluto del 5% en la supervivencia global (SG) y del 9% en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años en comparación con la cirugía sola [4].

Los dos esquemas que han demostrado beneficio en esta situación son el esquema MVAC (cisplatino, metotrexato, vinblastina y adriamicina +GCSF) y el esquema Cisplatino+Gemcitabina (CG). Los diferentes estudios y metaanálisis orientan a una mayor tasa de respuesta patológica completa (RPC) con el esquema MVAC, aunque sin diferencias estadísticamente significativas y a costa de una mayor toxicidad por lo que el esquema CG es más utilizado en este contexto.

Esto limita el uso de quimioterapia neoadyuvante dado que no todos los pacientes son candidatos a recibir tratamiento con cisplatino ya que necesitan cumplir una serie de requisitos: un filtrado glomerular ≥ 60 ml/min,

ECOG 0-1, no padecer una insuficiencia cardiaca NYHA III o superior, ni una alteración auditiva o neuropatía periférica ≥ 2 .

Existen datos de varios estudios fase II (ABACUS, PURE-01, AURA, Nabucco) para terapia con ICI en el contexto neoadyuvante en pacientes no elegibles para cisplatino, así como diversos ensayos que estudian su uso en combinación con quimioterapia neoadyuvante (SAKK-06/17, BLASST-1, etc.). A la espera de más resultados las recomendaciones actuales no apoyan su uso aún.

CVMI TERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante basada en cisplatino para pacientes que no recibieron terapia neoadyuvante sigue siendo controvertida. No hay estudios aleatorios de fase III publicados que demuestren beneficios en SG, aunque los metaanálisis sugieren beneficios en SLP, aunque solo en esquemas basados en cisplatino [5]. Dada la controversia se prefiere aplicar neoadyuvancia siempre que sea posible.

La quimioterapia adyuvante debe reservarse para casos de alto riesgo y con buena condición funcional con pT3-4a y/o pN+ y que no han recibido previamente neoadyuvancia.

Dado el alto volumen de pacientes no elegibles para cisplatino, en los últimos años se ha investigado el uso de los ICIs en adyuvancia. El atezolizumab (Ensayo IMvigor010) no mejoró SLE ni SG, aunque se está estudiando el papel del ctDNA tumoral positivo tras cistectomía tratados. Mientras que el nivolumab (Ensayo CheckMate 274) mostró un beneficio significativo en SLE de 20.8 vs. 10.8 meses [6].

Este estudio llevó a su aprobación por la AEMPS en pacientes que no hayan recibido neoadyuvancia y tras resección presenten tumores pT3-4 o con afectación ganglionar no candidatos a QT adyuvante con cisplatino, o bien paciente que habiendo recibido tratamiento neoadyuvante presentan tras la resección tumores \geq pT2 o afectación ganglionar regional.

CVMI TERAPIA DE CONSERVACIÓN DE ÓRGANO

El tratamiento multimodal de preservación vesical con resección transuretral (RTU) seguida de quimiorradioterapia puede ofrecerse como alternativa a la cistectomía radical. En los metaanálisis realizados no se observaron diferencias significativas en SLE ni SG.

Dos revisiones sistemáticas muestran una SG a 5 años de entre 36-74%, con un 25% de cistectomías de rescate. Es crucial lograr una RTU máxima (estadio T0) antes de iniciar la quimiorradioterapia, lo cual constituye el principal factor pronóstico en estos pacientes [7].

Los fármacos quimioterápicos recomendados según los diferentes estudios serían el cisplatino o mitomicina C+5-fluorouracilo.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE ENFERMEDAD AVANZADA Y/O METASTÁSICA

- Cáncer de vejiga avanzado o metastásico en pacientes aptos para cisplatino La quimioterapia basada en cisplatino es el estándar en este escenario. El régimen más utilizado es gemcitabina+cisplatino aunque MVAC de dosis densas demostró beneficios similares.

Se ha estudiado la combinación QT basada en platino en combinación con ICIs llevando a la aprobación por la FDA (agencia de medicamentos de EEUU) de la combinación de nivolumab+QT en 1ª línea (ensayo de fase III CheckMate-901), donde los pacientes recibieron 6 ciclos de nivolumab+gemcitabina+cisplatino seguido de nivolumab de mantenimiento con una mejoría de la SG (22 vs 19 meses) y de la SLP (7,9 vs 7.6 meses) [8]. Esta indicación aún no ha sido aprobada en España.

En este escenario se ha aprobado el tratamiento con Avelumab de mantenimiento para pacientes que no progresan durante el tratamiento con QT basada en platino, ya que este enfoque mejoró la SG (24 vs 15 meses) y SLP en el ensayo fase III JAVELIN Bladder 100 [9].

- Cáncer de vejiga avanzado o metastásico en pacientes no aptos para cisplatino.

En esta población se recomienda la QT basada en carboplatino. El régimen preferido es carboplatino+gemcitabina. No obstante, han surgido nuevas alternativas en los últimos años.

Pembrolizumab (Keynote-052) o atezolizumab (Imvigor130) son opciones para pacientes positivos para PD-L1 y no aptos para QT basada en cisplatino, aunque los ensayos aleatorizados no mostraron superioridad significativa en comparación con QT. Actualmente dado el escaso margen de beneficio ninguno de los dos tratamientos ha sido aprobado por la AEMPS.

Al igual que en los pacientes tratados con cisplatinos se puede valorar un mantenimiento con avelumab en los que no hayan progresado.

- Otros agentes en 1ª línea

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico fase III EV-302 que evalúa la terapia en 1ª línea con enfortumab vedotin (anticuerpo conjugado que se dirige a nectina-4) más pembrolizumab en lugar de quimio-terapia basada en platino con inmunoterapia de mantenimiento. En un ensayo de fase III, enfortumab vedotin proporcionó un gran beneficio en SG (32 vs 16 meses), con un perfil de toxicidad aceptable. Este beneficio se demostró tanto en el subgrupo de pacientes elegibles para cisplatino como en el que no eran aptos para este [10].

- 2ª Línea y posteriores

La inmunoterapia ha surgido como el tratamiento de elección en 2ª línea tras tratamiento con quimioterapia previa.

Pembrolizumab en demostró aumento significativo en SG (10 vs 7 meses) en comparación con la QT. También el atezolizumab obtuvo resultados favorables, siendo este último aprobado en Europa [11].

Se puede considerar el uso de otros quimioterápicos como vinflunina, docetaxel y paclitaxel.

El retratamiento con QT basada en platino para aquellos tumores que recaen >1 año después de la QT previa es una opción razonable.

Erdafitinib es un inhibidor de tirosina cinasa pan-FGFR de FGFR1-4 que ha sido probado en el ensayo de fase III THOR, en pacientes previamente tratados y con alteraciones genómicas en el ADN del FGFR (fusiones de FGFR2 o 3, o mutaciones de FGFR3). Se observó un aumento de la SLP y SG [12].

El enfortumab vedotin ha demostrado en un ensayo fase III (EV-301) un aumento de la SG (13 vs 9 meses) frente a QT en pacientes pretratados con QT basada en platino e inmunoterapia [13].

En resumen, el tratamiento de 2ª línea y posteriores vendrán condicionados por los tratamientos recibidos previamente, así como la respuesta a estos. Cobran especial importancia las nuevas terapias dirigidas, así como los anticuerpos conjugados, debiendo valorar también la posibilidad de participar en ensayos clínicos donde los pacientes politratados podrían beneficiarse de fármacos experimentales.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol* 2020;25:698–04. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01581-0>.
- [2] Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol* 2021;22:107–7. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30540-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30540-4).
- [3] Van Der Heijden MS, Cutie C, Hampras S, Indoria C, Stewart R, Acharya M, et al. SunRISe-1: Phase 2b study of TAR-200 plus cetrelimab, TAR-200 alone, or cetrelimab alone in participants with high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin who are ineligible for or decline radical cystectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:TPS593–PS593. <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6.suppl.TPS593>.
- [4] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* 2016;21:708–5. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0440>.
- [5] Burdett S, Fisher DJ, Vale CL, Sternberg CN, Clarke NW, Parmar MKB, et al. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol* 2022;81:50–1. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.028>.
- [6] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2021;384:2102–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.
- [7] Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical Analysis of Bladder Sparing with Trimodal Therapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014;66:120–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>.
- [8] Van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2023;389:1778–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309863>.
- [9] Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020;383:1218–0. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.

- [10] Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine* 2024;390:875–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>.
- [11] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2018;391:748–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- [12] Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart R, Burgess E, Houede N et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2023;389(21):1961. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308849>.
- [13] Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee J-L, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2023;34:1047–4. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.016>.

SEGUIMIENTO DEL TUMOR VESICAL

BEGOÑA DÍAZ MÉNDEZ, LAURA RÚGER JIMÉNEZ Y LUIS RODRÍGUEZ VILLAMIL

INTRODUCCIÓN

EL CÁNCER VESICAL es una patología de gran relevancia en el ámbito de la urología, constituyendo el quinto tumor más frecuente en el mundo y segundo tumor más prevalente en Europa [1].

En este capítulo, exploraremos las perspectivas actuales y futuras en el seguimiento del cáncer vesical, abordando aspectos clave como las técnicas de seguimiento, el papel de la cistoscopia y la citología, así como las prometedoras alternativas que podrían transformar la forma en que se monitoriza esta enfermedad en un futuro no tan lejano.

SEGUIMIENTO DEL TUMOR VESICAL

Las Guías Clínicas Europeas siguen recomendando, como gold estándar, la cistoscopia para el seguimiento de los tumores de vejiga, así como la citología [2].

La citología tiene alta sensibilidad para los tumores de alto grado pero muy baja para los de bajo grado, ya que a pesar de las últimas clasificaciones anatomopatológicas de París no se llega a un claro consenso, siendo patólogo dependiente, además puede verse alterada por la presencia de litiasis infecciones o de algún tratamiento intravesical [3].

Para realizar un correcto seguimiento del cáncer vesical, según las Guías Clínicas, lo primero que tenemos que hacer es una correcta clasificación, utilizando los grupos de riesgo y factores pronóstico de la Asociación Europea, a los que se han hecho mención en el capítulo correspondiente aunque las recomendaciones se basan principalmente en datos retrospectivos

y faltan estudios que investiguen la posibilidad de reducir de forma segura la frecuencia de las cistoscopias de seguimiento [2] [4].

IMPACTO DEL SEGUIMIENTO

El tumor vesical, debido a su elevada prevalencia, así como a la necesidad de un seguimiento invasivo estricto por su alta tendencia a la recurrencia y progresión, está asociado a elevados costes económicos e importante afectación en la calidad de vida de los pacientes, influyendo tanto desde el punto de vista físico como psicológico [5]. El 50% de los pacientes refieren dolor con la realización de la cistoscopia, el 37% presentan urgencia urinaria y el 19% hematuria, necesitando tomar antibióticos por presentar síntomas compatibles con infección urinaria el 5,5% de ellos [6].

SEGUIMIENTO DEL TUMOR VESICAL NO MÚSCULO INVASIVO

La primera cistoscopia después de la RTU a los 3 meses es un indicador pronóstico importante de recurrencia y progresión (Nivel de Evidencia: 1a). Por tanto, la primera cistoscopia siempre debe realizarse 3 meses después de la RTU en todos los pacientes, sobre todo en aquellos con tumores TaT1 y CIS [2].

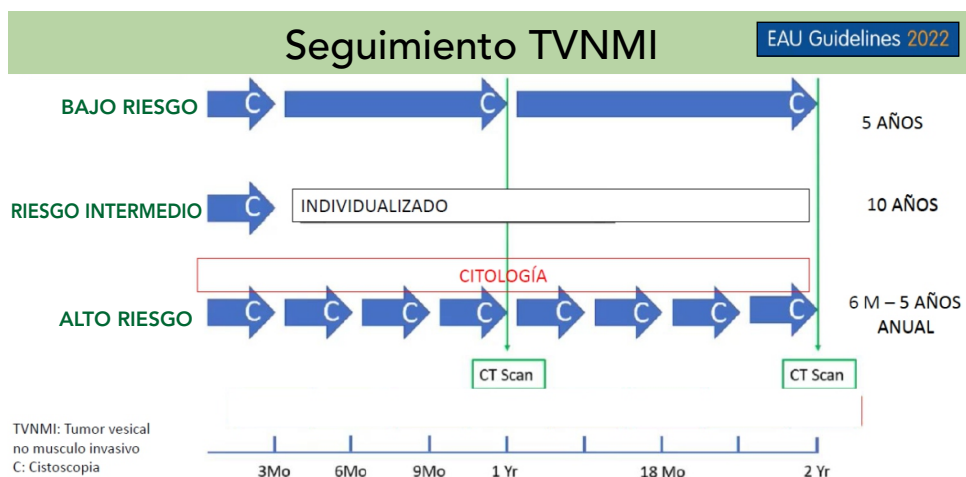
En el caso de tumores de bajo riesgo no precisan recoger citología, esta decisión se basa en la baja sensibilidad de la citología para detectar tumores de bajo grado [3].

El seguimiento de los tumores de alto riesgo se intensifica, realizando cistoscopias cada tres meses, para luego espaciarlas con el tiempo, hasta llegar a ser anuales a partir del quinto año. Por otro lado, en el caso de tumores de bajo riesgo, si no se detectan recurrencias en cinco años, se podría considerar dar de alta al paciente, aunque se recomienda mantener un control del tracto urinario inferior mediante uro-TC de forma anual [2].

En la siguiente figura (Fig 1) se resume el esquema de tratamiento posible, en base a las recomendaciones de las Guías Clínicas Europeas [2].

Fig. 1. Esquema de posible tratamiento según recomendaciones de las Guías Clínicas Europeas.

HOSPITAL DE CABUEÑES. Gijón. Servicio de Urología.



SEGUIMIENTO DEL TUMOR VESICAL MÚSCULO INVASIVO

Una vez que se ha llevado a cabo el tratamiento radical, es esencial realizar analíticas en cada revisión, que deben incluir la medición de parámetros como el hemograma, función renal, función hepática y equilibrio ácido-base. Además, se recomienda realizar anualmente un análisis de vitamina B12, especialmente en pacientes con derivaciones intestinales, ya que tienden a tener niveles bajos de esta vitamina [4].

El seguimiento implica pruebas de imagen periódicas. Se sugiere realizar una ecografía a los tres meses de la cirugía para evaluar la presencia de ureterohidronefrosis y posteriormente, cada 6 meses, en función de la estadificación del tumor sería TC tóraco-abdomino-pélvico en el caso de tumores con estadio T3 o N positivo, mientras que para tumores de menor riesgo, se podría alternar con ecografía y radiografía de tórax [4].

PERSPECTIVAS FUTURAS: BIOMARCADORES URINARIOS

Uno de los avances más prometedores en el seguimiento del cáncer vesical son los biomarcadores urinarios. Estos se perfilan como herramientas que podrían reducir la necesidad de cistoscopias y mejorar la vigilancia de

los pacientes, con menor coste y comorbilidad. En las Guías Clínicas se recomiendan como complemento a la cistoscopia, realizándolos previamente a la misma, aunque aún no como sustituto de ésta, pero sí en casos en los que no es posible hacer una cistoscopia o en tumores de bajo riesgo en los que el paciente no desee procedimientos invasivos tras la cirugía [2].

Los biomarcadores recomendados por las Guías Europeas son: Cx-Bladder, ADX-Bladder, Xpert Bladder and EpiCheck [2]. Todos ellos tienen elevada sensibilidad y elevado valor predictivo negativo, siempre superiores a la citología, aunque respecto a la especificidad, ésta es inferior a la de la citología [7].

Uno de los estudios en los que se basan las guías europeas para recomendar el uso de biomarcadores previo a la cistoscopia es el de Van der Aa et al, en él se analiza cómo el resultado previo de la prueba influye en la detección de tumores vesicales mediante cistoscopia. Se estudia un biomarcador y el resultado del mismo se le da a conocer a una parte de los urólogos implicados en el estudio. Los médicos que conocen el resultado positivo del marcador alcanzan un diagnóstico mayor de número de recidivas que en el caso de los urólogos que desconocen el resultado o los que saben que el resultado es negativo, por lo tanto podrían ser utilizados antes de la cistoscopia para orientarnos en el seguimiento de tumores de bajo riesgo e intermedio para prevenir recidivas de alto riesgo [8].

Los requisitos que debe tener un biomarcador urinario son: ser fácilmente reproducible, con un procedimiento sencillo para obtener la muestra y realizar el test; tener una alta sensibilidad, para detectar tumores de alto grado, así como alto valor predictivo negativo, para poder disminuir el número de cistoscopias innecesarias. También debe ser rápido, para poder obtener el resultado en el menor tiempo posible, estimándose en 1 a 5 días, así como ser coste-efectivo para no encarecer el seguimiento [2].

Uno de los biomarcadores más destacado es el Bladder EpiCheck, el cual se basa en el análisis de alteraciones epigenéticas y metilaciones del ADN, a partir de una muestra de orina, mediante procesamiento por PCR proporciona resultados cuantitativos, permitiendo una evaluación más precisa del riesgo de recurrencia [9]. Este biomarcador ha demostrado una alta sensibilidad, siendo superior al 90% en los tumores de alto grado y un valor predictivo negativo sobresaliente, siendo del 95% para cualquier tipo de tumor, incluso llegando al 100% para los tumores de alto grado, incluso superando a la cistoscopia en la detección de algunos tumores [10].

En el estudio de Laukthina et al, que analizó distintos biomarcadores en un grupo de mil pacientes, se evidenció como más aventajado el Bladder

EpiCheck. Con este biomarcador se podrían evitar hasta 740 cistoscopias, perdiendo sólo 47 casos de tumores de muy pequeño tamaño y de bajo grado. Este resultado subraya el potencial de los biomarcadores urinarios para optimizar el uso de recursos y mejorar la eficiencia en el seguimiento del cáncer vesical, pero se necesitan más estudios en este campo [7].

El uso de biomarcadores ofrece ventajas notables, elimina o reduce la necesidad de procedimientos invasivos como la cistoscopia, lo que implica no sólo un ahorro en términos económicos, debido a la reducción de pruebas, sino una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes, al evitar el dolor y la urgencia asociados con este procedimiento, así como posibles infecciones o hematuria que requiera de la asistencia médica y a su vez también generen incremento del gasto sanitario.

Respecto a la visión del paciente sobre los biomarcadores, existen algunos estudios que evalúan la aceptación de los mismos. En el de Wei Shen Tan et al [11] se refleja que pese a que los pacientes conciben la cistoscopia como un procedimiento invasivo, incómodo y asociado a efectos secundarios, la aceptación de la misma es elevada debido a su alta sensibilidad (siendo necesaria una prueba con sensibilidad superior al 90% para sustituirla).

Aunque aún no hay establecido un protocolo a seguir para el uso de estos biomarcadores, en los centros en los que ya se están utilizando, el procedimiento que siguen es combinar el uso de éstos con el seguimiento habitual mediante cistoscopias, generalmente alternando ambos métodos. Es un modelo analizado económicamente que no supone un sobre coste incluso asumiendo la necesidad de cistoscopia y citología si el biomarcador es positivo y la tasa significativa de falsos positivos y el bajo valor predictivo positivo de la mayoría de los biomarcadores, máxime en el escenario del bajo grado [12].

CONCLUSIONES

El seguimiento del cáncer vesical es crucial para la detección temprana de recurrencias y la efectividad del tratamiento.

Las técnicas convencionales, cistoscopia y citología, son fundamentales y han demostrado su efectividad, pero los avances en biomarcadores urinarios prometen transformar la forma en que lo abordamos, convirtiéndose en una herramienta muy útil para el seguimiento, que beneficiará tanto en términos económicos, como sobre todo, en calidad asistencial para el paciente. No obstante, es fundamental recordar que la implementación de estos avances aún se encuentra en evolución y no reemplaza por completo a las

técnicas convencionales, se encuentran en curso ensayos clínicos en grupos poblacionales de mayor tamaño que nos permitirán valorar su papel como alternativa segura a la cistoscopia y la citología. Aunque sí se recomienda su utilización en casos en los que la cistoscopia no es factible o el paciente prefiere evitarla [3].

La combinación de cistoscopias, citología y biomarcadores urinarios puede ofrecer el enfoque más completo y efectivo para el seguimiento del cáncer vesical.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
- [2] Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* enero de 2022;81(1):75-94.
- [3] Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 de febrero de 2015;33(2):66.e25-66.e31.
- [4] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 1 de enero de 2021;79(1):82-104.
- [5] Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol.* marzo de 2016;69(3):438-47.
- [6] Burke DM, Shackley DC, O'Reilly PH. The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int.* marzo de 2002;89(4):347-9.
- [7] Laukhtina E, Shim SR, Mori K, D'Andrea D, Soria F, Rajwa P, et al. Diagnostic Accuracy of Novel Urinary Biomarker Tests in Nonmuscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 1 de diciembre de 2021;4(6):927-42.
- [8] Van der Aa MNM, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BWG, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol.* enero de 2010;183(1):76-80.
- [9] Witjes JA, Morote J, Cornel EB, Gakis G, van Valenberg FJP, Lozano F, et al. Performance of the Bladder EpiCheck™ Methylation Test for Patients Under Surveillance for Nonmuscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicenter,

- Prospective, Blinded Clinical Trial. *Eur Urol Oncol.* 1 de septiembre de 2018;1(4):307-13.
- [10] DAndrea D, Soria F, Zehetmayer S, Gust KM, Korn S, Witjes JA, et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* junio de 2019;123(6):959-67.
- [11] Tan WS, Teo CH, Chan D, Heinrich M, Feber A, Sarpong R, et al. Mixed-methods approach to exploring patients perspectives on the acceptability of a urinary biomarker test in replacing cystoscopy for bladder cancer surveillance. *Bju Int.* septiembre de 2019;124(3):408-17.
- [12] Lotan Y, Roehrborn CG. Cost-effectiveness of a modified care protocol substituting bladder tumor markers for cystoscopy for the followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a decision analytical approach. *J Urol.* enero de 2002;167(1):75-9.

BLOQUE 3

CÁNCER DE RIÑÓN

A stylized graphic of a kidney, composed of numerous small, dark blue dots of varying sizes, arranged to form the outline and internal structure of the organ. The graphic is positioned in the lower half of the page, behind the main title.

INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO, CLASIFICACIONES HISTOPATOLÓGICAS Y NUEVA PROPUESTA TNM DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE UROLOGÍA (EAU)

CARMEN GONZÁLEZ BODENLLE, PATRICIA ZAMORA VOORN,
SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES

INCIDENCIA

EL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES representa un 3% de todos los tumores, constituyendo el 90% de los tumores renales, con mayor incidencia en los países del Este de Europa [1]. Se cree que la mayor incidencia de este tumor en Europa y Norteamérica se debe a una mayor prevalencia de pequeñas masas, diagnosticadas de forma incidental al realizar una prueba de imagen [2]. La incidencia aumenta con la edad, y es mayor en hombres que en mujeres (1.5-2.0:1) [2, 3].

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo son el tabaco, la obesidad y la hipertensión arterial [2-4]. El 50.2% de los pacientes con cáncer de células renales son fumadores activos [2]. La diabetes también parece estar asociada [5]. Asimismo, también es un factor de riesgo tener un familiar de primer grado con historia de cáncer renal, al igual que tener una enfermedad renal crónica avanzada (riesgo 10 veces mayor que una persona sana) [2]. Se conocen también alteraciones genéticas implicadas en el desarrollo de tumores renales [2].

La profilaxis más efectiva sería evitar el tabaco y reducir la obesidad. En algunos estudios se correlacionaron el consumo moderado de alcohol y el ejercicio físico (cualquier nivel) con cierto grado de protección para el desarrollo de estos tumores [2].

SCREENING

No se han validado biomarcadores séricos o en orina que puedan ser empleados como screening [2]. En las guías de la EAU no se recomienda el screening de forma rutinaria en cualquier población para la detección de tumores renales primarios, aunque en subgrupos de pacientes con muy alto riesgo se podría recomendar, individualizando cada caso [2].

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

Los tumores de células renales conforman un amplio espectro de entidades según la última clasificación de la WHO (World Health Organization), publicada en 2022 [2, 6].

El diagnóstico histopatológico incluye, a parte del subtipo de cáncer de células renales, la evaluación del grado ISUP (International Society of Urological Pathology) nuclear, la presencia de invasión vascular, del sistema colector o de la grasa perirrenal; la presencia de necrosis tumoral, la estadificación pT e incluso pN, así como la presencia de desdiferenciación sarcomatoide, que representa un factor de mal pronóstico independientemente del subtipo y se deberá clasificar como WHO/ISUP IV [2, 6]. El sistema ISUP/WHO va de I a IV, y ha sustituido al sistema Fuhrman [2].

Nos centraremos en los 3 subtipos más comunes dentro del cáncer de células renales, por ser el resto entidades muy poco frecuentes en la práctica clínica [2].

Cáncer de células renales de células claras: el de peor pronóstico de los 3 más frecuentes, aunque estas diferencias desaparecen al ajustar por grado y estadiaje [7]. La pérdida de genes por la delección 3p y la mutación de la proteína de von Hippel-Lindau están presentes en la mayoría de los tumores, la pérdida de la función de esta proteína contribuye a la aparición del tumor, la progresión y la metastatización del mismo [2]. Dentro de esta categoría se incluye en la última clasificación de la WHO la neoplasia renal quística multilocular con bajo potencial de malignidad (MCNLMP), que es una lesión benigna, sin progresión ni potencial metastásico descritos [2, 6].

Cáncer de células renales papilar: representa el 20% de las neoplasias de células renales. Previamente se subdividía en tipo I y tipo II, con la nueva clasificación de la WHO simplemente se describen tres patrones según la morfología [2, 6]. Suelen ser exofíticos y de bajo grado [2].

Cáncer de células renales cromóforo: se incluye en un apartado conjunto con los tumores oncocíticos. La mayoría se diagnostican como hallazgos incidentales. No se pueden clasificar según el grado ISUP/WHO, debido a que de forma intrínseca presentan gran atipia celular, sin que suponga un criterio de mal pronóstico. Suelen tener relativamente buen pronóstico, siendo muy raras las recurrencias tras la cirugía [2].

Otros tumores renales mencionados y de interés en la práctica clínica son el oncocitoma y el angiomiolipoma, ambos benignos [2, 6], así como los tumores quísticos.

El oncocitoma es un tumor benigno que representa entre el 3-7% de los tumores renales sólidos, aumentando su incidencia hasta el 18% si se incluyen tumores de <4cm. La mayoría muestran una progresión muy lenta, y según la clasificación de la WHO 2022 el único diagnóstico válido para esta entidad es el histológico. La vigilancia activa es una opción terapéutica apropiada en pacientes seleccionados, con una biopsia previa [2, 6].

El angiomiolipoma clásico es un tumor renal completamente benigno perteneciente a la familia de los PEComas, tumores causados por la proliferación de células epitelioides perivasculares. Pueden ser esporádicos o formar parte del complejo de la esclerosis tuberosa [8]. La vigilancia activa es la opción de tratamiento más apropiada en la mitad de los casos. La complicación más grave en estos tumores es el sangrado retroperitoneal. Actualmente se recomienda tratarlos en caso de ser muy grandes, de mujeres en edad fértil, dolor persistente, sangrado previo o pacientes con difícil seguimiento [2, 8]. En pacientes diagnosticados de esclerosis tuberosa, como los angiomiolipomas suelen ser bilaterales está indicado el uso de inhibidores de mTOR como el everolimus [2], que en un reciente estudio de pequeño tamaño demostró ser efectivo también en angiomiolipomas esporádicos [9].

Los tumores quísticos renales se clasifican según la clasificación Bosniak, que es una clasificación radiológica según TAC, aunque se puede recurrir a RMN o ecografía con contraste en caso de dudas. Los quistes Bosniak I y II son lesiones benignas que no requieren seguimiento; los Bosniak IIF requieren seguimiento durante 5 años ya que <1% son malignos, aunque durante el seguimiento a veces precisan reclasificarse en III y IV [10]. En los Bosniak III se puede ofrecer cirugía o vigilancia activa, al tratarse de tumores con bajo potencial maligno. La recomendación en los quistes Bosniak IV es

tratarlos como si fueran un tumor de células renales, ya que en la mayor parte de los casos se trata de tumores de células renales con componente quístico [2, 10].

ESTADIAJE

El sistema de clasificación vigente según las últimas guías es el TNM del 2017. Esta clasificación se basa en el tamaño tumoral, la presencia de invasión venosa o de la cápsula renal, la invasión de la glándula suprarrenal y de los ganglios linfáticos, así como la presencia de metástasis a distancia [2].

A continuación presentamos la clasificación según las Guías Europeas de Cáncer Renal publicadas en 2023.

Tabla 1. Tomada de las Guías Europeas de Cáncer renal 2023 [2].

T-Tamaño tumoral	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm
T1b	Tumor > 4 cm y ≤ 7 cm
T2	Tumor > 7 cm limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm y ≤ 10 cm
T2b	Tumor ≥ 10 cm, limitado al riñón
T3	Tumor que invade las venas principales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral ni más allá de la fascia de Gerota
T3a	Tumor que invade la vena renal o sus ramas segmentarias, o el sistema pielocalicial, o la grasa perirrenal y/o del seno renal, pero sin invadir la fascia de Gerota.
T3b	Tumor que se extiende a la vena cava infradiaphragmática
T3c	Tumor que se extiende a la vena cava supradiaphragmática o invade su pared
T4	Tumor que invade la fascia de Gerota, incluyendo extensión local a la glándula suprarrenal ipsilateral
N-Ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales

N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
M-Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Tabla 2. Tomado de las Guías Europeas de Cáncer renal 2023 [2]

Estadaje pTNM			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3. Nueva propuesta de TNM de la EAU 2022. Tomado de [11]

T-Tamaño tumoral	
T1a	Tumor ≤ 3 cm
T1b	Tumores entre 3-7 cm
T2	Tumor ≤ 7 cm limitado al riñón
T3a	Tumor que invade la vena renal o sus ramas segmentarias, o el sistema pielocalicial, o la grasa perineal y/o del seno renal, pero sin invadir la fascia de Gerota.
T3b	Tumor que se extiende a la vena cava infradiafragmática
T3c	Tumor que se extiende a la vena cava supradiafragmática o invade su pared
T4	Tumor que invade la fascia de Gerota, incluyendo extensión local a la glándula suprarrenal ipsilateral
N-Ganglios linfáticos regionales	
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
M-Metástasis a distancia	

M0	Sin metástasis a distancia
M1a	Una sola metástasis en un solo órgano
M1b	Más de una metástasis en un solo órgano
M1c	Más de un órgano metastatizado

La nueva propuesta de TNM del 2022 busca actualizar el estadiaje de acuerdo con los últimos avances y modificaciones en el manejo del cáncer renal en los últimos años, dado que los cambios en el TNM desde su publicación por primera vez en 1977 han sido mínimos. Los principales avances se han dado en el manejo del cáncer localmente avanzado y metastásico, por lo que es donde más modificaciones se hacen [11].

En tumores localizados, se modifica el tamaño tumoral de corte, pasando a considerarse T1a aquellos tumores de 3 cm o menos, buscando un manejo más conservador (terapias focales o vigilancia activa). Los tumores de entre 3 y 7 cm se consideran T1b, de cara a manejo quirúrgico con nefrectomía parcial si es factible. T2 se consideran los tumores de más de 7 cm, también enfocando a un manejo quirúrgico de los mismos. No se hay cambios ni en T3 ni en T4 [11].

En cuanto a la afectación ganglionar, si hay afectación múltiple (>1), de gran tamaño (>2cm) en ganglios interaortocavos, contralaterales o fuera del retroperitoneo se debería considerar M1 y no N1 [11], dado que en estos casos suele haber progresión temprana y peor pronóstico.

En cuanto a los tumores metastásicos (M1) se diferencia entre metástasis única en un solo órgano (M1a), en la cual se podría intentar cirugía con metastasectomía; más de una metástasis en un solo órgano (M1b), en la cual se recomienda discusión en Comités de tumores; y metástasis en más de un órgano (M1c), en la que se recomienda tratamiento médico de inicio [11].

CONCLUSIONES

Las nuevas propuestas en el TNM muestran los cambios de tendencias en el tratamiento del cáncer de riñón:

1. Manejo más conservador en tumores pequeños (vigilancia o terapia focal).
2. Fomentar la realización de nefrectomía parcial siempre que sea posible.
3. Fomentar la metastasectomía en casos con metástasis en un solo órgano.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;103:356-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
- [2] Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U, Giles RH, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *Eur Assoc Urol*. 2023;1-00.
- [3] Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-4.
- [4] Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2022 Nov;82(5):529-2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283822026094>
- [5] Al-Bayati O, Hasan A, Pruthi D, Kaushik D, Liss MA. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2019 Jun;37(6):359-1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143918305027>
- [6] Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—art A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458-8.
- [7] Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol* [Internet]. 2018;36(12):1943-2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2309-4>
- [8] Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, Finelli A, Manickavachagam K, Legere L, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Jul;70(1):85-0. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873836>
- [9] Geynisman DM, Kadow BT, Shuch BM, Boorjian SA, Matin SF, Rampersaud E, et al. Sporadic Angiomyolipomas Growth Kinetics While on Everolimus: Results of a Phase II Trial. *J Urol* [Internet]. 2020 Sep;204(3):531. Available from: <http://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000001065>
- [10] Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol* [Internet]. 2017 Jul;198(1):12-1. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.09.160>
- [11] Capitanio U, Bedke J, Albiges L, Volpe A, Giles RH, Hora M, et al. A Renewal of the TNM Staging System for Patients with Renal Cancer To Comply with Current Decision-making: Proposal from the European Association of Urology Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2023;83(1):3.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN CÁNCER DE RIÑÓN

SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES

EN ESTE CAPÍTULO revisaremos las principales pruebas diagnósticas en el cáncer de riñón, tanto en su estadio localizado como avanzado y metastásico, así como sus indicaciones y en qué circunstancias particulares solicitarlas.

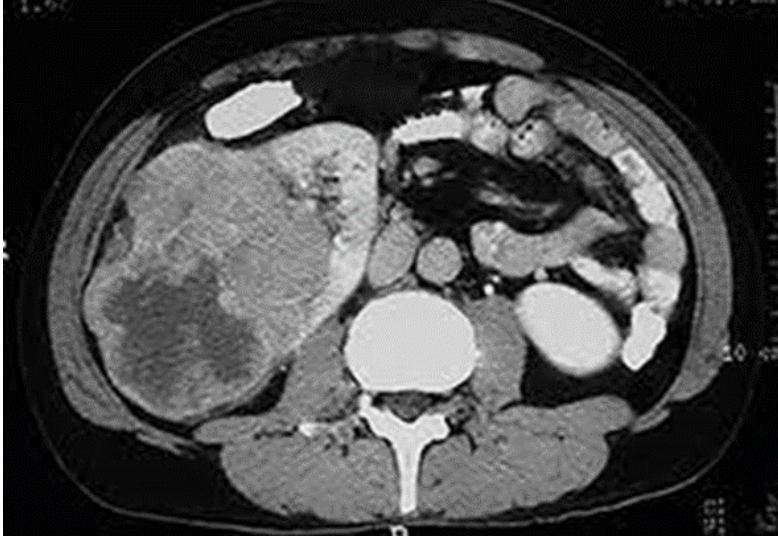
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC) CON CONTRASTE INTRAVENOSO

Es la principal prueba diagnóstica en el cáncer renal es el TAC con contraste intravenoso o TAC multifásico. Para el diagnóstico de masas renales sólidas se define captación patológica de contraste cuando hay una variación de más de 15 unidades Hounsfield (UH) entre las fases sin y con contraste intravenoso. Sin embargo, esta prueba sigue teniendo dificultades para el diagnóstico de oncocitomas, tumores oncocíticos y angiomiolipomas (AML) de pobre contenido graso.

El TAC permite tener información sobre: la función y morfología del riñón, el tamaño, la afectación vascular, los ganglios linfáticos regionales y el estado de la glándula suprarrenal y otros órganos sólidos abdominales.

Para el diagnóstico de masas renales quísticas o masas renales indeterminadas, también presenta problemas de fiabilidad diagnóstica y para ello existen otras pruebas que pueden aportar mayor precisión diagnóstica, como veremos a continuación.

Imagen 1. Corte axial de TAC a nivel del riñón derecho donde se observa una gran masa renal derecha con captación de contraste y necrosis intratumoral.



ECOGRAFÍA RENAL CON CONTRASTE (CEUS)

Particularmente indicada para el diagnóstico diferencial de las masas renales quísticas o masas renales indeterminadas. Según los datos analizados en nuestro centro observamos que tenía una sensibilidad de 100%, una especificidad de 91.5%, un valor predictivo positivo (VPP) de 81.8% y un valor predictivo negativo (VPN) de 100% [1].

RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN) CON CONTRASTE

Se trata de otra buena alternativa cuando existen problemas de radiación, con alergias al contraste intravenoso o para la definición de ciertas masas quísticas. Clásicamente y con las resonancias magnéticas de primeras generaciones la definición de las masas renales de pequeño tamaño no era buena mediante esta técnica. Sin embargo, y gracias a la resonancia de nueva generación es posible una mayor definición de las masas renales e incluso una estimación del riesgo de malignidad similar al sistema PIRADS en próstata. Esta clasificación de 5 grupos, tipifica a los grupos 4 y 5 como de alta probabilidad de malignidad, siendo los grupos 1 y 2 de alta probabilidad de benignidad [2].

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que compara TAC, CEUS y RMN concluyó que la precisión diagnóstica era similar entre las tres pruebas. Para el caso de masas quísticas la precisión era un poco superior para CEUS pero no hubo diferencias estadísticamente significativas [3].

BIOPSIA RENAL

Cuando todas las pruebas anteriores son inconcluyentes para llegar al diagnóstico de sospecha, es preciso la realización de una biopsia renal para tomar una muestra del tejido renal de manera percutánea mediante una aguja gruesa. Esta prueba es importante tanto en el estadio localizado como en el metastásico. La sensibilidad es del 99.1% y la especificidad del 99.7% para el diagnóstico de neoformaciones malignas. Hay que tener en cuenta una tasa de falta de diagnóstico de hasta 22.6%, la tasa media de no diagnóstico en una primera biopsia renal es del 8%.

También presenta problemas para definir el grado celular o ISUP de 1 a 4, sin embargo la precisión aumenta hasta un 87% cuando se subdividen los grados en alto y bajo grado celular [4].

SCORES BASADOS EN GLICOSAMINOGLICANOS (GAG) EN SANGRE Y ORINA

La determinación de los niveles de GAG en sangre, en orina y su cociente es una prometedora alternativa para el seguimiento de los tumores renales postintervención, con el fin de ahorrar pruebas diagnósticas de tipo TAC y evitar así los riesgos de la radiación y los efectos negativos del contraste yodado sobre la función renal. El estudio AUR87A propone una alternativa al seguimiento habitual con TAC para tumores renal renales de intermedio y alto riesgo. Su objetivo es diagnosticar de manera precoz una recurrencia local o a distancia.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET-SCAN)

El PET-TAC, prueba de medicina nuclear con isótopos radiactivos, no se contempla entre las pruebas de imagen de rutina para el diagnóstico y seguimiento de las masas renales. Sin embargo existen dos pruebas que están causando un especial interés y relevancia.

Por un lado está el PET-TAC ^{99m}Tc -Sestamibi, que pretende el diagnóstico de precisión del oncocitoma. Se basa en la actividad mitocondrial y en

la expresión de la proteína MDR (multirresistencia a fármacos) para el diagnóstico diferencial de las lesiones renales sólidas. Aquellas lesiones compatibles con oncocitoma tendrán alta actividad mitocondrial y baja expresión MDR. Por el contrario las lesiones compatibles con cáncer de células renales tendrán baja actividad mitocondrial y alta expresión MDR. Para el diagnóstico de oncocitoma presentó una sensibilidad de 87.5% y una especificidad del 95% [5].

Por otro lado, el PET-TAC 89Zr-girentuximab, en el contexto del estudio ZIRCON se propone para el diagnóstico diferencial de masas renales malignas y benignas, y se ha definido como la futura 'iopsia virtual'. Este anticuerpo monoclonal tiene especial afinidad por la anhidrasa carbónica y presentó una sensibilidad de 85.5%, una especificidad de 87%, un VPP de 93% y un VPN de 75%. La otra ventaja que tiene esta prueba es la posibilidad de teragnosis, es decir si se le añaden fármacos sería también posible el tratamiento de estas lesiones renales malignas, aún en estudio [6].

DIAGNÓSTICO MOLECULAR: FIRMAS GENÉTICAS

Las firmas genéticas son paneles de distintos genes habitualmente alterados en el cáncer de riñón y su fin último es conseguir lo que hoy conocemos como medicina personalizada, es decir poder elegir el mejor tratamiento disponible para cada paciente y que además permitiese monitorizar la respuesta al mismo.

El principal estudio publicado es el estudio BIONIKK que subdivide el cáncer de riñón metastásico en 4 grupos en función de su respuesta a nivolumab en monoterapia, a inhibidores de tirosin kinasa o tratamiento de combinación [7].

Existen también otras firmas genéticas aun no validadas y su fin es poder elegir qué pacientes responden mejor a un tratamiento con inmunoterapia y qué pacientes responden mejor a un tratamiento basado en inhibidores de tirosin kinasa [8].

CONCLUSIONES

Como conclusiones de este capítulo sobre el diagnóstico en cáncer renal:

- Prueba esencial para el diagnóstico de una masa renal es el TAC multi-fásico. Cuando no se pueda pedir por alergia a contraste, fallo renal o se trate de una masa renal indeterminada por el TAC, se debe solicitar una ecografía o una resonancia magnética con contraste.

- La biopsia renal debe solicitarse antes de proponer tratamientos ablativos o para indicar tratamiento sistémico del cáncer renal metastásico cuando no hay una muestra de tejido previa.
- Hoy por hoy no existen biomarcadores validados para el diagnóstico del cáncer renal.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Suárez-Sal PJ, Fernández-Pello-Montes S, Caveda-Rodero PL, Salgado-Plonski JJ, Alonso-Calvar L, Sánchez-Verdes P, et al. Usefulness of contrast enhanced ultrasound for evaluation of cystic renal masses. *Arch Esp Urol*. 2022 Jan;75(1):1-6.
- [2] Steinberg RL, Rasmussen RG, Johnson BA, Ghandour R, De Leon AD, Xi Y, et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2021 Jan;31(1):314-324.
- [3] Furrer MA, Spycher SCJ, Büttiker SM, Gross T, Bosshard P, Thalmann GN, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Ultrasound with That of Contrast-enhanced Computed Tomography and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2020 Aug;3(4):464-473.
- [4] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):660-673.
- [5] Gorin MA, Rowe SP, Baras AS, Solnes LB, Ball MW, Pierorazio PM, et al. Prospective Evaluation of (99m)Tc-sestamibi SPECT/CT for the Diagnosis of Renal Oncocytomas and Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):413-6.
- [6] van Oostenbrugge T, Mulders P. Targeted PET/CT imaging for clear cell renal cell carcinoma with radiolabeled antibodies: recent developments using girentuximab. *Curr Opin Urol*. 2021 May 1;31(3):249-254.
- [7] Vano YA, Elaidi R, Bennamoun M, Chevreau C, Borchiellini D, Pannier D, et al. Nivolumab, nivolumab-ipilimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONIKK): a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):612-624.
- [8] Ouzaid I, Rioux-Leclercq N, Khene ZE, Bensalah K, Kammerer-Jacquet SF. Can Molecular Classifications Help Tailor First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review of Available Models. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Dec 15;47:12-19.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES LOCALIZADO

JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI, LAURA RÚGER JIMÉNEZ, LAURA ALONSO CALVAR

1. INTRODUCCIÓN

EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ha sido la referencia en el tratamiento del carcinoma de células renales localizado entendiéndose como aquellos tumores confinados al riñón o de un estadio T1 y T2 de la clasificación TNM de la Asociación Europea de Urología.

Con el desarrollo de las técnicas de imagen y su uso generalizado cada se diagnostican mayor número de tumores renales de pequeño tamaño lo que ha llevado al desarrollo de técnicas menos invasivas para su manejo adaptadas al perfil de cada paciente.

En este capítulo se tratarán las distintas alternativas quirúrgicas y no quirúrgicas en pacientes con tumores renales localizados. Se describirán de una manera secuenciada la nefrectomía parcial y radical, la vigilancia activa, las terapias ablativas (crioablación y radiofrecuencia) y la radioterapia estereotáctica ablativa.

2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

2.1. CIRUGÍA CONSERVADORA DE NEFRONAS

La cirugía conservadora de nefronas o cirugía parcial renal en sus distintas modalidades (enucleación, resección o enucleoresección) es actualmente la primera opción de tratamiento en tumores con estadio T1 (hasta 7cm) y en tumores de mayor tamaño confinados al riñón en pacientes con riñón único, pacientes con enfermedad renal crónica y en aquellos con tumores

renales bilaterales. Se puede realizar por vía abierta, laparoscópica o asistida por robot.

La cirugía parcial asistida por robot ha demostrado ventajas en cuanto a que estos pacientes tienen una disminución significativa de las tasas de conversión a cirugía abierta, un menor tiempo de isquemia caliente y un menor cambio en la tasa de filtrado glomerular así como una menor estancia hospitalaria. Mediante este tipo de cirugía se consigue un control oncológico adecuado y se minimiza el daño renal.

Como guía acerca de la complejidad de la cirugía renal parcial existen varias escalas. La más utilizada es el Renal Score la cual es útil para medir la probable complejidad quirúrgica de cada caso dándonos una idea de la probabilidad mayor o menor de complicaciones postquirúrgicas y de los resultados oncológicos siendo un apoyo en la selección de los pacientes para la decisión quirúrgica final [1].

La presencia de márgenes quirúrgicos luego de una cirugía conservadora de nefronas ha sido un tema discutido en el tiempo. Su presencia no ha demostrado peores resultados oncológicos en comparación con la cirugía radical, sin embargo es mandatorio informar al paciente de su existencia además de que se necesitará un seguimiento más estrecho y deberá ser comentada la probabilidad de tratamientos locales futuros [2].

2.2. NEFRECTOMÍA RADICAL

La nefrectomía radical en pacientes con tumores renales localizados se reserva para aquellos en los que una cirugía parcial no es posible o si la previsión de la complejidad quirúrgica es alta.

La cirugía radical se puede realizar por vía abierta, laparoscópica o robótica sin que haya ninguna vía en concreto que haya demostrado ventaja sobre otra en cuanto a resultados oncológicos y postoperatorios.

2.3. COMPARACIÓN ENTRE NEFRECTOMÍA PARCIAL Y RADICAL

La evidencia científica en cuanto a resultados oncológicos entre la cirugía parcial y radical es limitada. La mayoría de los estudios que comparan los resultados oncológicos son retrospectivos e incluyen cohortes de pequeño tamaño. Solo se ha publicado un ensayo clínico controlado de tipo prospectivo que muestra una no inferioridad comparable de supervivencia cáncer específica para nefrectomía parcial frente a nefrectomía radical [3].

Varios estudios retrospectivos han demostrado una mayor supervivencia global en el grupo de pacientes sometidos a cirugía parcial en relación a una mejor preservación de la función renal a largo plazo lo que limita la incidencia de desórdenes cardiovasculares [4].

3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS A LA CIRUGÍA

Los tratamientos alternativos a la cirugía incluyen a la vigilancia activa y las terapias ablativas (crioablación, radiofrecuencia y radioterapia estereotáctica ablativa).

3.1. VIGILANCIA ACTIVA

Está indicada en pacientes con masas renales de menos de 4cm, edad avanzada y con comorbilidades o cuando los factores de riesgo en el paciente superan el beneficio del propio tratamiento activo. Incluye el seguimiento con pruebas de imagen (TC, ecografía o Resonancia Magnética Nuclear) con la posibilidad de un tratamiento diferido según la evolución del tamaño tumoral o el apareamiento de síntomas clínicos relacionados con el tumor.

En este contexto se ha observado que la mortalidad por otras causas supera a la mortalidad cáncer específica por lo que es una alternativa válida para estos pacientes [5]. Es importante la realización de una biopsia que nos oriente hacia el tipo histológico del tumor y su grado tumoral porque no todos los tipos tumorales tienen la misma evolución y pueden condicionar la decisión de si incluir o no a estos pacientes en un programa de vigilancia activa siendo los ideales los del grupo de bajo riesgo.

3.2. TERAPIAS ABLATIVAS

Las terapias ablativas son una alternativa a la cirugía con ventajas en términos de complicaciones y efectos adversos sin embargo los resultados oncológicos comparados con la cirugía son aún inciertos por su poca evidencia demostrada y su mayor tasa de recurrencia tumoral local lo que las ha limitado a pacientes comórbidos, con un riesgo quirúrgico elevado y con masas renales de pequeño tamaño, principalmente estadio T1a [6].

3.2.1. *Crioablación*

La crioablación se puede realizar por vía percutánea principalmente o por vía laparoscópica y se basa en el efecto Joule-Thomson que usa argón

para congelar y helio para descongelar. Se recomiendan dos ciclos consecutivos de congelación y descongelación para aumentar el grado de daño celular y la cantidad de tejido letalmente tratado [7]. La efectividad técnica es alta y las complicaciones posteriores al procedimiento son consideradas menores y en baja frecuencia.

3.2.2. *Radiofrecuencia*

Se puede realizar por vía percutánea o laparoscópica con una baja tasa de complicaciones y con resultados oncológicos favorables en tumores menores de 3cm aunque probablemente con peores resultados comparados con la cirugía sin embargo la evidencia científica en este campo es limitada [8].

3.2.3. *Radioterapia estereotáctica ablativa*

El carcinoma de células renales se ha considerado históricamente uno de los tumores más radiorresistentes cuando se trataba con fraccionamiento convencional, sin embargo, existe evidencia de que la radioterapia tiene efectos inmunomoduladores, orquestando un espectro de alteraciones celulares y moleculares que culminan en la potenciación de la respuesta inmune sistémica. La radioterapia estereotáctica ablativa ha surgido como una alternativa para pacientes con tumores renales con estadio T1a y T1b en pacientes médicamente inoperables y no candidatos a otros tipos de terapias ablativas, con una alta efectividad y control tumoral. Los resultados son prometedores en estudios realizados aunque con la necesidad de mayor evidencia en el futuro [9].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Mohamed Samir Shaaban, Tamer Mohammed Abou Youssif, Ahmed Mostafa, Hossam Eldin Hegazy, Mohammed Adel Atta, Role of RENAL nephrometry scoring system in planning surgical intervention in patients with localized renal masses, *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, Volume 46, Issue 4, 2015, Pages 1175-1181.
- [2] López-Costea MÁ, Bonet X, Pérez-Reggeti J, Etcheverry B, Vigués F. Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2016 May;48(5):681-6. doi: 10.1007/s11255-016-1217-z. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861062.
- [3] Van Poppel, H., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery

- and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 59: 543.
- [4] Huang, W.C., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 2009. 181: 55.
- [5] Zini, L., et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*, 2009. 103: 899.
- [6] Abu-Ghanem, Y., et al. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 433.
- [7] Zondervan PJ, Buijs M, de la Rosette JJ, van Delden O, van Lienden K, Laguna MP. Cryoablation of small kidney tumors. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt C):533-540.
- [8] Johnson BA, Sorokin I, Cadeddu JA. Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation. *J Urol*. 2019 Feb;201(2):251-258.
- [9] Ali M, Mooi J, Lawrentschuk N, McKay RR, Hannan R, Lo SS, Hall WA, Siva S. The Role of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2022 Dec;82(6):613-622. doi: 10.1016/j.eururo.2022.06.017. Epub 2022 Jul 14. Erratum in: *Eur Urol*. 2022 Nov;82(5):e152. PMID: 35843777.

CÁNCER RENAL LOCALMENTE AVANZADO: CIRUGÍA, LINFADENECTOMÍA Y TRATAMIENTO SISTÉMICO.

LAURA ALONSO CALVAR, JOSÉ JAVIER SALGADO PLONSKI, LAURA RÚGER JIMÉNEZ

HABLAMOS DEL TUMOR RENAL localmente avanzado cuando supone un estadije en la clasificación TNM de T3 o T4. T3 correspondería al tumor que se extiende hacia la vena renal o tejido perirrenal pero sin afectar a la glándula suprarrenal ipsilateral ni a la fascia de Gerota; mientras que un tumor T4 sería aquel que invade la fascia de Gerota (incluyendo extensión por continuidad de la suprarrenal ipsilateral).

Existen diferentes manejos terapéuticos que podemos llevar a cabo en un cáncer renal localmente avanzado. Las enumeraremos a continuación:

CIRUGÍA

La EAU es clara al respecto del abordaje quirúrgico del tumor renal localizado, sin embargo, no nos ofrece indicaciones tan clarividentes en cuanto a la cirugía renal de los tumores localmente avanzados.

No obstante, sí existe algún metaanálisis que han comparado la nefrectomía parcial con la radical en casos de tumores pT3a, concluyendo que no existen diferencias en cuanto a la supervivencia cáncer específica, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad cáncer específica, complicaciones y márgenes quirúrgicos positivos al comparar cirugías parciales y radicales [1].

En cuanto al abordaje, se ha publicado un estudio multicéntrico comparando el laparoscópico con el abierto en pacientes sometidos a cirugía de tumores pT3a. Este estudio de Patel concluyó que no existen diferencias en

cuanto a resultados oncológicos, debiendo considerar la vía mínimamente invasiva siempre que sea factible [2].

LINFADENECTOMÍA

El rol de la linfadenectomía en este tipo de tumores es todavía controvertido, puesto que las publicaciones existentes hasta el momento presentan resultados contradictorios.

Una de los estudios más completos es el de un grupo de China que realizó una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes sometidos a linfadenectomía en cáncer renal no metastásico, concluyendo que realizarla presenta beneficio a largo plazo en términos de supervivencia en tumores T3 y T4NxM0 [3]. Sin embargo, siguen siendo necesarios ensayos clínicos prospectivos que lo confirmen.

En tumores con estadio cN-, la probabilidad de hallar metástasis ganglionares es de 0-25%, dependiendo del tamaño del tumor y de la presencia de metástasis a distancia, por lo que en estos casos la linfadenectomía solo estaría justificada en caso de adenopatías palpables o visibles durante la cirugía como método de estadiaje, pronóstico, seguimiento y opción de adyuvancia, pero el beneficio en términos oncológicos no está demostrado [4].

En el manejo de tumores cN+, la probabilidad de metástasis ganglionares es del 10.3-54.5%. En este caso, la linfadenectomía de adenopatías palpables o visibles está siempre justificada con los mismos objetivos que en el caso de cN-; y al igual que pasaba en ese caso, el beneficio en términos de control oncológico todavía no está demostrado [5].

TROMBECTOMÍA

Ante un caso de cáncer de células renales con trombo en cava, los dos estudios más grandes hasta la fecha demuestran que la cirugía en estos casos aumenta la supervivencia global, independientemente del tamaño tumoral, grado, extensión perirrenal, variante sarcomatoide y existencia de metástasis regionales o a distancia [6, 7]. Por tanto, los pacientes con trombo deberían considerarse para cirugía independientemente del grado de extensión del trombo tumoral.

¿Y el abordaje en estos casos? Una revisión sistemática de Garg de 2022 que compara la trombectomía tumoral abierta y laparoscópica asistida por robot encontró tasas de transfusión y tasas de complicaciones generales

más bajas para el enfoque mínimamente invasivo, sin embargo, las tasas de complicaciones mayores fueron similares a las de la trombectomía abierta. Por tanto, la selección óptima de pacientes para los diferentes enfoques sigue sin estar claro [8].

Cabe mencionar que se ha publicado un estudio de viabilidad con axitinib neoadyuvante para reducir el trombo con resultados positivo, pero se necesitan estudios más amplios antes de que su uso pueda implementarse de forma rutinaria en la práctica clínica [9].

NEOADYUVANCIA Y ADYUVANCIA

La terapia neoadyuvante está actualmente bajo investigación y está disponible únicamente en ensayos clínicos.

En cuanto al tratamiento adyuvante, se ha realizado un ensayo clínico con girentuximab, un anticuerpo monoclonal contra la anhidrasa carbónica, sin poder confirmar impacto de supervivencia global, al igual que ocurre con el uso de inhibidores de VEGFR o mTOR [10].

Hasta el momento, se han publicado varios ensayos clínicos que comparan VEGFR-TKI vs. placebo; y únicamente el sunitinib adyuvante demostró cierto beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE); pero con perfil de efectos adversos desfavorable y sin beneficio en cuanto a la supervivencia global [11].

Existe un ensayo llamado Keynote-564, que supone el primer ensayo que revela datos sobre SLE con 24 meses seguimiento. Se reclutaron 994 pacientes de riesgo intermedio, alto e incluso metastásicos. Utilizaron como tratamiento experimental el pembrolizumab (inhibición PD1) comparado con placebo. Concluyeron que había cierto beneficio a favor del pembrolizumab en cuanto a la SLE (77% vs. 68% del placebo), aunque sin datos estadísticamente significativos en cuanto a supervivencia global. Sin embargo, la tasa de efectos adversos de grado 3-4 fue del 32% para pembrolizumab vs. 18% para el grupo placebo [12].

Otro de los ensayos clínicos existentes sobre la adyuvancia en este tipo de tumores es el IMmotion010, que supone el primer ensayo de adyuvancia que se desarrolló para el cáncer de células renales para investigar el efecto de la proteína PDL-1 en la SLE. Evaluó el fármaco atezolizumab en los grupos de riesgo: variante sarcomatoide pT2-T4, pT3 y pT4, N1, M1, sincrónicos y metacrónicos con 38 meses de seguimiento [13]. Objetivaron beneficio en cuanto a SLE en el grupo del atezolizumab, sobre todo en el grupo M1, sarcomatoide y el que expresaba >1% de PDL-1 con un HR: 0,93, sin

embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global.

- **El ensayo CheckMate 914** supone el primer ensayo en fase III en investigar la respuesta a la combinación de la inhibición PD-1 y CTLA-4 mediante nivolumab + ipilimumab vs. placebo. Se incluyeron pacientes pT2-pT4 y N1. No se pudo concluir beneficio de la combinación en cuanto a SLE ni supervivencia global vs. placebo y se objetivó una alta tasa de efectos adversos, con interrupción del tratamiento en un 43% de los casos. Actualmente, se esperan los resultados del brazo de nivolumab en monoterapia [14].
- **El PROSPER** es un ensayo perioperatorio que analiza el nivolumab neoadyuvante en forma de un único ciclo seguido de cirugía parcial o radical y nivolumab adyuvante 4 semanas vs. cirugía más vigilancia sin placebo. Se incluyen pacientes >pT2 o cualquier T con N1, incluso se ha incluido algún paciente oligometastásico sin evidencia de enfermedad a las 12 semanas de la cirugía.

El ratio de supervivencia libre de recurrencia fue similar en ambos brazos y el criterio supervivencia global no fue estadísticamente diferente, además de reunir una alta tasa de efectos adversos en el brazo del nivolumab. Estas razones son las que provocaron que el comité finalizara el ensayo [15].

Con todos estos datos, ¿entonces qué sabemos realmente del papel de la adyuvancia en el cáncer renal localmente avanzado?

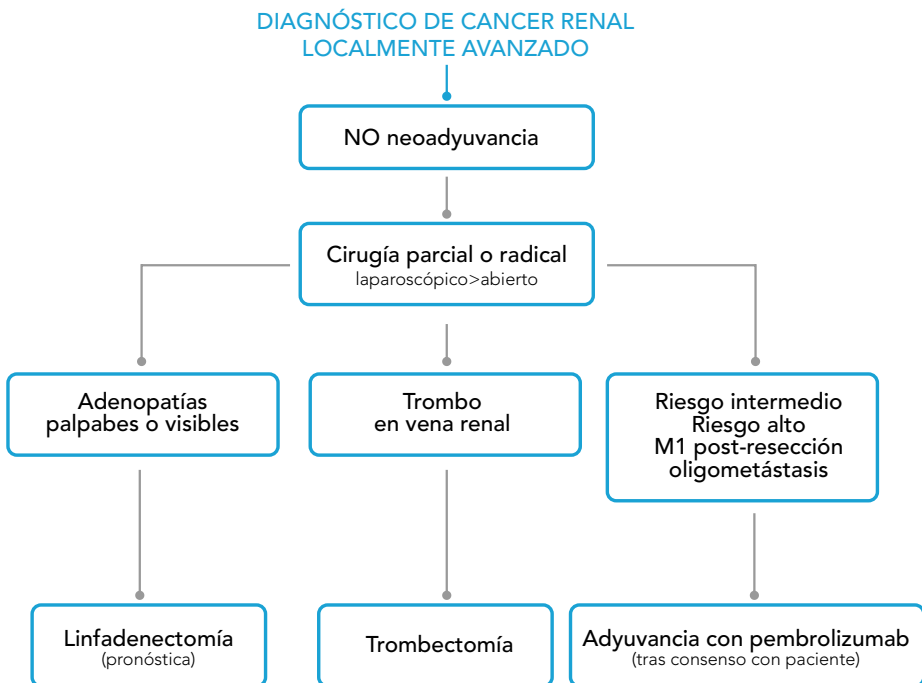
- El sunitib como adyuvancia no mostró beneficio de supervivencia global en los ensayos.
- De momento, el pembrolizumab es el único que ha arrojado resultados positivos, aunque actualmente la EAU lo etiqueta como grado recomendación débil, con un perfil de tolerabilidad aceptable.
- La terapia con inhibidores da como resultado respuestas completas en hasta 16% de los pacientes en poblaciones no seleccionadas de PD-1 en enfermedad metastásica.
- De momento, no están disponibles biomarcadores que predigan el resultado de la adyuvancia.
- La heterogeneidad de los estudios existentes no facilita realización de metanálisis. Podría estar implicada la alta tasa de interrupción de tratamientos que pueden afectar a la efectividad de los ensayos.

- En este contexto de ausencia de datos y biomarcadores apropiados, la preferencia del paciente debería liderar el proceso de toma de decisiones compartido.

¿Y qué concluyen la AEU en cuanto a las recomendaciones de la adyuvancia?

Fundamentalmente con grado de recomendación fuerte, no ofrecer terapia anti-VEFG. Y con grado de recomendación débil, ofrecer pembrolizumab a pacientes pos-nefrectomía que cumplan criterios de riesgo intermedio, T2 con algún factor de peor pronóstico, como grado 4 o sarcomatoide, cualquier T3 y T4, N+ y en casos de M1 tras resección de oligometástasis antes de un año tras la nefrectomía.

Tabla 1. Resumen manejo cáncer renal localmente avanzado.



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Liu, H., et al. A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 1170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850752/>
- [2] Patel, P., et al. A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. *J Endourol*, 2017. 31: 645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381117/>
- [3] Luo, X., et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019. 23: 6079. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364109/>
- [4] Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*, 2000. 163: 1090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737472/>
- [5] Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 121: 684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319926/>
- [6] Wagner, B., et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 55: 452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692951/>
- [7] Klatter, T., et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol*, 2007. 178: 1189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698087/>
- [8] Garg, H., et al. A Decade of Robotic-Assisted Radical Nephrectomy with Inferior Vena Cava Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Outcomes. *J Urol*, 2022. 208: 542. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35762219/>
- [9] Stewart, G.D., et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer*, 2022. 127: 1051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739300/>
- [10] Chamie, K., et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787547/>
- [11] Ryan, C.W., et al. EVEREST: Everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy— phase III study (SWOG S0931, NCT01120249). *J Clin Oncol*, 2022. 40: LBA4500. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA4500
- [12] Powles, T., et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-

- up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 1133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055304/>
- [13] Pal, S.K., et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet*, 2022. 400: 1103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36099926/>
- [14] Motzer, R.J., et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: Results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. *Ann Oncol*, 2022. 33 Suppl 7: S808. <https://kidneyuroonco.uroweb.org/publication/adjuvant-nivolumab-plus-ipiliumumab-nivoipi-vsplacebo-pbo-for-localized-cell-carcinoma-rcc-at-high-risk-of-relapse-after-nephrectomyresults-from-the-randomized-phase-iii-checkmate-914/>
- [15] Allaf, M., et al. Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Ann Oncol*, 2022. 33 Suppl 7: S808. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/phase-iii-randomized-studycomparing-perioperative-nivolumab-nivo-versus-observation-in-patients-pts-with-renal-cellcarcinoma-rcc-undergoing>

OPCIONES TERAPEUTICAS EN EL MANEJO DEL CÁNCER RENAL AVANZADO: TRATAMIENTO ADYUVANTE Y NEFRECTOMIA CITOREDUCTORA

SERGIO FERNÁNDEZ-PELLO MONTES, GUILLERMO CRUCEYRA BETRIU,
CONCEPCIÓN HERRERO ÁLVAREZ

EN ESTE CAPÍTULO revisaremos las principales alternativas de tratamiento del cáncer renal avanzado centrándonos en el tratamiento actual pero también en terapias prometedoras para los próximos años. Hablamos de cáncer renal avanzado a aquel en el que hay progresión loco-regional o a distancia en forma de metástasis. Aproximadamente un 30% de los tumores renales localizados que operamos progresa y desarrolla metástasis, pero también existe otro 30% que ya se diagnostica metastásico desde el inicio de la enfermedad.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tratamiento adyuvante es aquel que complementa la acción de un tratamiento local con fines curativos. Hasta ahora el tratamiento adyuvante de los tumores renales localizados de alto o intermedio riesgo estaba basado en esquemas de inhibidores de tirosin kinasa (TKI) y no había demostrado claros beneficios oncológicos. Tanto sunitinib como pazopanib fueron los principales agentes estudiados en el contexto adyuvante mediante los estudios S-TRAC, ASSURE y PROTECT; sin embargo ninguno de ellos demostró un aumento de la supervivencia global a largo plazo por ello en Europa no fueron aprobados como tratamiento adyuvante. A pesar de ello, el sunitinib en el estudio S-TRAC demostró un aumento de la supervivencia libre de

progresión que no se tradujo en un aumento de la supervivencia global, por ello se permitió su uso en EEUU [1]

Actualmente, el tratamiento del cáncer renal ha cambiado y la inmunoterapia ha demostrado un importante beneficio oncológico en el contexto metastásico. Esto hace que se haya comenzado también a probar estos fármacos, inhibidores del punto de control inmune, en el contexto adyuvante.

Pembrolizumab (un anticuerpo monoclonal con actividad anti-PDL1), mediante el estudio KEYNOTE-564 demostró a los 24 meses un aumento de la supervivencia libre de progresión del 77% frente al 68% con placebo; pero a los 48 meses ya ha logrado demostrar un aumento significativo de la supervivencia global frente al placebo. Esto coloca a pembrolizumab como el fármaco actual de referencia para el tratamiento adyuvante del cáncer renal frente a otras opciones de inmunoterapia que bien han mostrado resultados negativos o aún están en curso [2].

Otros estudios con inmunoterapia como IMMOTION-010 (atezolizumab), CHECKMATE-914 (nivolumab) o PROSPER (nivolumab) no han demostrado mejorías significativas de los datos de supervivencia por lo que está desaconsejado su uso; y otros trabajos como RAMPART (durvalumab y tremelimumab) aún están pendiente de presentación de resultados definitivos [3].

Nos preguntamos entonces si la inmunoterapia será la clave en el futuro del tratamiento adyuvante renal y la respuesta es que hasta ahora tenemos es que sólo pembrolizumab ha demostrado datos esperanzadores, la toxicidad que ofrece es la ya conocida y esperable, será importante la selección de los pacientes adecuados para asumir este riesgo-beneficio y habrá que esperar si otros ensayos de inmunoterapia ofrecen datos similares.

NEFRECTOMIA CITOREDUCTORA

Partimos de los estudios iniciales de inmunoterapia clásica basados en interferón-alfa que en su día demostraron un claro beneficio de la nefrectomía citoreductora, es decir una nefrectomía radical en un paciente con enfermedad metastásica, sin embargo ese beneficio oncológico era a expensas de una importante toxicidad [4].

Posteriormente y ya en la época de los TKI se demostró mediante los estudios CARMENA y SURTIME el papel de la combinación de sunitinib con la cirugía en el cáncer renal metastásico. La conclusión a la que se puede llegar tras la lectura conjunta de estos dos ensayos es que la nefrectomía citoreductora juega un papel más residual en el tumor renal metastásico,

especialmente en grupo de mal pronóstico, sin embargo, para los paciente del grupo de buen pronóstico, sí existe un beneficio para la nefrectomía citoreductora y que esta sea propuesta desde el inicio. Las dudas surgen para los paciente del grupo pronóstico intermedio y es aquí donde se necesita una combinación de los dos estudios, aunque no sea 100% correcto, y es que probablemente exista un beneficio de los pacientes de este subgrupo, siempre y cuando haya una evidente buena respuesta inicial al tratamiento con sunitinib, es decir, una cirugía diferida en función de la buena respuesta al tratamiento sistémico. Si la respuesta a este tratamiento no es favorable, si existe progresión de la enfermedad, posiblemente no tenga lugar la realización de una nefrectomía citoreductora [5, 6].

En resumen, en la era del sunitinib:

Para el grupo de buen pronóstico-nefrectomía citoreductora de inicio.

Para el grupo de pronóstico intermedio-cirugía diferida en función de la respuesta al tratamiento sistémico.

Para el grupo de mal pronóstico-tratamiento sistémico sin cirugía.

Como vemos y veremos en otros capítulos de este libro, la era actual de tratamiento sistémico es la inmunoterapia actual o inhibición del punto de control inmune, que también puede hacer cambiar la realidad del papel de la nefrectomía citoreductora. A la espera de ensayo clínicos controlados, los estudios comparativos retrospectivos sugieren mejores resultados oncológicos en aquellos pacientes en tratamiento con inmunoterapia y cirugía citoreductora.

Los pocos trabajos prospectivos publicados, con escaso número de pacientes, coinciden en que con la inmunoterapia es posible la respuesta completa de la enfermedad con incluso ausencia de tumor en los estudios de anatomía patológica pero también sugieren que la cirugía tras la inmunoterapia es más compleja y con más complicaciones debidas al exceso de la reacción inflamatoria de los tejidos, las adherencias y la fibrosis que se traduce en mayores tiempos intraoperatorios, mayor pérdida sanguínea y mayores complicaciones intraoperatorias [7].

CONCLUSIONES

- El incremento de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global colocan a pembrolizumab como el primer tratamiento adyuvante en cáncer de riñón que demuestra estos resultados.

- La nefrectomía citoreductora sigue jugando un papel fundamental en el contexto actual aunque es necesario definir en qué escenarios es más recomendable su práctica.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Laukhtina E, Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Pradere B, Schuettfort VM, et al. Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2021 Nov;39(11):764-773.
- [2] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1359-1371.
- [3] Necchi A, Faltas BM, Slovin SF, Meeks JJ, Pal SK, Schwartz LH, et al. Immunotherapy in the Treatment of Localized Genitourinary Cancers. *JAMA Oncol*. 2023 Oct 1;9(10):1447-1454.
- [4] Dahm P, Ergun O, Uhlig A, Bellut L, Risk MC, Lyon JA, Kunath F. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jun 7;6(6):CD013773.
- [5] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Chevreau C, Bensalah K, Geoffrois L, et al. Sunitinib Alone or After Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Role for Cytoreductive Nephrectomy? *Eur Urol*. 2021 Oct;80(4):417-424.
- [6] De Bruijn RE, Mulders P, Jewett MA, Wagstaff J, Van Thienen JV, Blank CU, et al. Surgical Safety of Cytoreductive Nephrectomy Following Sunitinib: Results from the Multicentre, Randomised Controlled Trial of Immediate Versus Deferred Nephrectomy (SURTIME). *Eur Urol*. 2019 Oct;76(4):437-440.
- [7] Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Walz J, Lang H, Bigot P, Werle P, Balssa L, Geoffrois L, Leblanc L, Albigès L, di Nunno V, Bensalah K, Ladoire S, Gravis G, Barthélémy P. Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge? *Eur Urol*. 2020 Jun;77(6):761-763.

SÍNTESIS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER RENAL: INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA E INMUNOTERAPIA

VERÓNICA VELASCO DURÁNTEZ, ADÁN RODRÍGUEZ GONZÁLEZ,
JORGE DEL RÍO FERNÁNDEZ

EL TRATAMIENTO SISTÉMICO del cáncer renal se basa en dos pilares fundamentales: la inhibición de la angiogénesis por parte de los inhibidores de tirosina-quinasa (ITK) y la estimulación de la inmunidad celular por parte de los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune. Históricamente la evolución de estos tratamientos fue en monoterapia hasta llegar a las combinaciones de estos con la inmunoterapia, para obtener incrementos significativos en supervivencia global y la posibilidad de largos supervivientes.

Vamos a definir dos escenarios, el tratamiento perioperatorio en enfermedad localizada y el tratamiento sistémico en enfermedad avanzada.

TRATAMIENTO SISTÉMICO PERIOPERATORIO (ENFERMEDAD LOCALIZADA)

En cuanto al tratamiento sistémico en el escenario de enfermedad tumoral localizada, múltiples estudios han intentado incorporar diferentes estrategias terapéuticas en el contexto adyuvante del cáncer renal. Entre ellos destaca el estudio Keynote-564 que investigó el uso de Pembrolizumab adyuvante durante 1 año en pacientes con carcinoma renal de células claras de riesgo intermedio/alto (tumores pT2 de grado 4 o con rasgos sarcomatoides, pT3 y pT4 de cualquier grado así como tumores de cualquier tamaño que tuvieran ganglios afectados, también se incluyeron pacientes metastásicos

con resección completa del tumor primario y las metástasis en un plazo inferior a 1 año), se objetivó un beneficio estadísticamente significativo a favor del Pembrolizumab en SLE y SG, tanto en el grupo de riesgo intermedio, alto y M1 resecaados [1]. Gracias a estos resultados, el Pembrolizumab es el único tratamiento aprobado hasta la fecha en adyuvancia en pacientes con cáncer renal de células claras con estas características.

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ENFERMEDAD RENAL AVANZADA

Respecto al tratamiento en los pacientes con enfermedad avanzada, el papel de la nefrectomía citorreductora ha cambiado tras los resultados del estudio CARMENA donde se vio que el tratamiento sistémico con Sunitinib en pacientes metastásicos no era inferior en datos de supervivencia a realizar la secuencia de nefrectomía y tratamiento posterior con Sunitinib [2], por lo que actualmente el tratamiento de inicio de elección en enfermedad avanzada es el tratamiento sistémico. Sin embargo, en un análisis posthoc de este ensayo si se vio un beneficio en SG en aquellos pacientes que tenían 1 solo factor de riesgo IMDC por lo que parece que en los pacientes del grupo de buen pronóstico la opción de tratamiento quirúrgico se podría valorar individualizando cada caso. A día de hoy, se recomienda valorar la nefrectomía citorreductora de forma diferida en aquellos pacientes que hayan presentado una respuesta favorable o enfermedad estable tras un tratamiento sistémico inicial.

En cuanto al tratamiento sistémico en los pacientes con enfermedad avanzada resulta imprescindible encuadrar a los pacientes en función de la presencia o no de los factores pronósticos validados por el sistema IMDC que incluyen [3]: Tiempo desde el diagnóstico hasta la terapia sistémica < 1 año; estado funcional de Karnofsky (PS) < 80%; nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad; calcio corregido por encima del límite superior de la normalidad (LSN); neutrófilos por encima del LSN; plaquetas por encima del LSN. El modelo IMDC clasifica a los pacientes en buen pronóstico (0 factores), pronóstico intermedio (1-2 factores) y mal pronóstico (3-6 factores). Esta clasificación es la que emplean los estudios para analizar el beneficio de los distintos tratamientos sistémicos en cada uno de estos 3 subgrupos de pacientes.

Los primeros tratamientos sistémicos empleados en el cáncer renal avanzado fueron las citoquinas (interferon e interleuquina-2), quedando relegadas por los ITK como el Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib. En aquellos años, se secuenciaba estos ITK entre sí ante la falta de otras opciones de

tratamiento. Posteriormente llegaron los inhibidores mTOR, como el Temsirolimus y Everolimus, que demostraron actividad tanto en primera como segunda línea y sucesivas. Además llegaron los ITK de 2º generación, más potentes y específicos, con el Axitinib como máximo exponente. En esos años, se debatió ampliamente la secuencia terapéutica entre ITK-ITK frente a ITK-mTOR.

Más recientemente apareció el Cabozantinib, un ITK "multiquinasa" que actúa como inhibidor de VEGFR y MET. En su ensayo pivotal, el METEOR, se incluyeron pacientes que habían recibido 1 o más líneas de tratamientos previos y se comparó su eficacia frente a Everolimus demostrando un impacto favorable en SG y pasando a convertirse en una opción de tratamiento en 2ºL tras progresión a un ITK previo.

De forma similar Cabozantinib también demostró ser eficaz como tratamiento en 2ºL en pacientes que habían progresado previamente a inmunoterapia como se vio en el estudio CONTACT-03 [4]. Cabozantinib también se ha comparado frente a Sunitinib en el estudio CABOSUN en 1ºL de tratamiento en pacientes con tumores de pronóstico intermedio y malo, logrando una mayor SG que Sunitinib [5] y pasando a tener indicación también en 1ºL en este grupo de pacientes.

La llegada de la inmunoterapia al tratamiento del carcinoma renal avanzado comenzó con el Nivolumab que se estudió en el contexto de progresión a 1ºL de tratamiento comparado con Everolimus con un impacto favorable en SG y pasando a tener indicación en el tratamiento de 2ºL en pacientes con cáncer renal metastásico. En ese momento, tras la progresión a una primera línea de tratamiento se planteaba la disyuntiva de seguir con otro ITK o cambiar a inmunoterapia, ambas opciones con incremento de supervivencia global.

Posteriormente, se produjo la irrupción de los tratamientos combinados en este escenario avanzado con el estudio Check-Mate 214, evaluando la combinación Nivolumab + Ipilimumab frente a Sunitinib en monoterapia [6]. En este estudio se objetivó un beneficio en supervivencia global a favor del brazo de la combinación con excepción del grupo de pacientes de buen pronóstico que tuvieron mejores resultados con Sunitinib, por lo que la combinación de Nivolumab + Ipilimumab obtuvo indicación para el tratamiento en 1ºL en enfermedad metastásica en los pacientes de pronóstico intermedio y pobre. Tras este estudio, se empezaron a probar nuevas combinaciones de tratamientos asociando un ITK a la inmunoterapia. Cabe destacar entre ellos la combinación de Pembrolizumab+Axitinib que com-

parados con Sunitinib demostraron un beneficio en supervivencia logrando indicación en 1ºL para enfermedad avanzada.

El impacto del Pembrolizumab en combinación con ITK también se analizó en el estudio CLEAR con Lenvatinib que se compararon frente a Sunitinib en monoterapia y frente a la combinación de Lenvatinib+Everolimus, en este ensayo la combinación de Pembrolizumab+Lenvatinib logro una mayor SG que los otros dos brazos de tratamientos siendo por tanto otra opción de tratamiento indicada en 1ºL [7]. Otros dos estudios que investigaron el papel de la combinación de inmunoterapia e ITK frente a Sunitinib fueron el estudio Checkmate-9ER que incluía pacientes que recibían combinación de Cabozantinib+Nivolumab logrando también resultados positivos para este brazo y convirtiéndose en una opción de tratamiento en 1ºL, [8] y el estudio Javelin Renal

101 que analizaba la asociación de Avelumab+Axitinib, obtuvo resultados también favorables aunque en este estudio no se consiguió un impacto en SG estadísticamente significativo por lo que esta combinación no logro su aprobación.

Un paso más ha sido evaluar el papel de una triple terapia en 1ºL de tratamiento, destacando el estudio COSMIC 313 con la combinación de Nivolumab+ Ipilimumab+Cabozantinib en pacientes con intermedio y mal pronóstico frente a la combinación solo de inmunoterapia, demostrando resultados favorables, pero no espectaculares a favor de la triple terapia en el grupo de pacientes de pronóstico intermedio, aunque aún con datos inmaduros en SG y con mayor toxicidad [9].

A partir de la evidencia científica disponible hasta la fecha, se pueden plantear diversas opciones de tratamiento sistémico en cáncer renal avanzado tanto en 1ºL como en 2ºL y sucesivas que resumiremos a continuación:

En 1ºL para el grupo de pacientes con pronóstico intermedio/pobre, se puede optar por la combinación de inmunoterapia Ipilimumab+Nivolumab, o combinaciones con ITK como Pembrolizumab+Lenvatinib/Axitinib o Cabozantinib+Nivolumab. En pacientes que no puedan recibir tratamiento con inmunoterapia la opción preferible sería Cabozantinib o Sunitinib en monoterapia [3]. En 1ºL para el grupo de pacientes con pronóstico favorable las mejores opciones de tratamiento serian combinaciones de Inmunoterapia con ITK como Pembrolizumab+Lenvatinib/Axitinib o Cabozantinib+Nivolumab, si no es posible el tratamiento con inmunoterapia en estos pacientes la opción más adecuada seria Sunitinib en monoterapia u otros ITK como Pazopanib o Tivozanib [3].

Tras progresión a la 1ºL, si recibió una combinación de inmunoterapia lo ideal sería cambiar a un tratamiento con ITK en monoterapia preferiblemente Cabozantinib o en su defecto Axitinib, Sunitinib, o la combinación de Lenvatinib+Everolimus. Si recibió en 1ºL una combinación de inmunoterapia + ITK se recomienda pasar a administrar otro ITK distinto, es preferible Cabozantinib si no se trató antes con él, o también puede ser Axitinib, Sunitinib o Lenvatinib+Everolimus. En pacientes tratados en 1ºL en monoterapia con ITK la opción más recomendada en 2ºL es la inmunoterapia con Nivolumab, otra opción sería administrar otro ITK distinto, es preferible también Cabozantinib o sino Axitinib, Sunitinib o Lenvatinib+Everolimus [3].

Finalmente, en los pacientes que progresan a una 2ºL de tratamiento, las alternativas son bastante escasas, lo ideal sería administrar Cabozantinib si no lo ha recibido en algún momento antes, de lo contrario está indicado Belzutifan, un inhibidor del factor 2 alfa inducible por hipoxia que en un estudio en FIII demostró impacto en SLE frente a Everolimus aunque sin datos favorables en SG [3], como última opción se podría plantear Everolimus en monoterapia u otro ITK que no haya recibido el paciente. Hay que destacar que en aquellos pacientes que están a tratamiento en 1ºL con inmunoterapia y presentan una oligoprogresión al tratamiento sistémico, se recomienda realizar un tratamiento local ya sea con cirugía, RT o ablación e intentar mantener el mismo tratamiento.

Las opciones de tratamiento sistémico van a ser distintas en los pacientes que presentan un cáncer renal avanzado con una histología distinta a la de células claras, y la evidencia disponible es bastante escasa, por ello siempre que sea posible habría que valorar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos. En los carcinomas papilares la opción de tratamiento sistémico de elección que se recomienda es el Cabozantinib y como alternativa el Sunitinib en monoterapia, otras opciones disponibles con menor evidencia serían el Pembrolizumab en monoterapia, combinaciones de Lenvatinib+Pembrolizumab o también de Cabozantinib+Nivolumab. A la progresión se podría valorar Cabozantinib, Pembrolizumab o Sunitinib en monoterapia si no lo han recibido previamente o también Everolimus [3].

En cuanto a los carcinomas con predominio de diferenciación sarcomatoide parecen ser más sensibles a los tratamientos con Inmunoterapia, se recomienda por tanto la aplicación de las combinaciones de Ipilimumab+Nivolumab, o también Pembrolizumab+Axitinib/Lenvatinib o Cabozantinib + Nivolumab. El Sunitinib en monoterapia ha demostrado ser una opción eficaz en este subgrupo de pacientes. [3]

Para los tumores de estirpe cromófoba, la opción ideal de tratamiento sería el Sunitinib en monoterapia, en este tipo de tumores los inhibidores m-TOR parecen tener un mayor beneficio que en el resto de carcinomas renales por lo que también son una buena alternativa Everolimus en monoterapia o la combinación de Lenvatinib+Everolimus. Por último, los tumores de los ductos colectores son tumores raros y de mal pronóstico son los únicos tumores renales que van a ser más sensibles a la quimioterapia que a los ITK y la inmunoterapia, por lo que la opción de tratamiento que se recomienda son combinaciones de quimioterapia basadas en esquemas con cisplatino, otras opciones a la progresión serían el Cabozantinib u otros ITK como el Sunitinib [3].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1133–4.
- [2] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018 Aug 2;379(5):417–7.
- [3] Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2024 May.
- [4] Pal SK, Albiges L, Tomczak P, Suárez C, Voss MH, de Velasco G, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023 Jul;402(10397):185–5.
- [5] Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:115–5.
- [6] Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079.
- [7] Choueiri TK, Eto M, Motzer R, De Giorgi U, Buchler T, Basappa NS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of

- patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, openlabel study. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):228–8.
- [8] Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor–ased Combination Therapies for Treatment-naive Metastatic Clearcell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol.* 2021 Oct;80(4):393–.
- [9] Choueiri TK, Powles T, Albiges L, Burotto M, Szczylik C, Zurawski B, et al. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2023 May 11;388(19):1767–8.

SEGUIMIENTO DE CÁNCER RENAL LOCALIZADO Y GRUPOS DE RIESGO

LAURA RÚGER JIMÉNEZ, LAURA ALONSO CALVAR Y JOSE SALGADO PLONSKI

INTRODUCCIÓN

EN EL CONTEXTO DE CÁNCER RENAL existen una serie de nomogramas o sistemas pronósticos que estratifican la evolución de la enfermedad basándose en parámetros clínicos, analíticos y moleculares.

Dentro del estadio localizado el sistema de Leibovich estratifica el riesgo de recidiva tras la nefrectomía radical o parcial, basándose en el estadio T, tamaño tumoral, el estadio N, el grado de Fuhrman y la necrosis tumoral (tabla 1). Este nomograma está aceptado para su aplicación en el subtipo de cáncer renal de células claras, sin embargo recientemente se ha propuesto por los mismos autores un nuevo nomograma para otros subtipos como el papilar o el cromóforo basándose en otros parámetros como son el grado nuclear, la invasión de la grasa del seno renal, existencia o no de trombo tumoral o la diferenciación sarcomatoide; aunque estos últimos nomogramas están pendientes de validación [1, 2].

A continuación mostramos los distintos grupos de riesgo según la clasificación de Leibovich, mostrando los factores y su puntuación.

Tabla 1. Score de Leibovich para clasificación en grupos de riesgo.

Factores de Riesgo y puntuación	Grupos de riesgo	Recidiva 10 años
Estadio T pT1a: 0 puntos pT1b: 2 puntos pT2: 3 puntos pT3-4: 4 puntos	Bajo riesgo: 0-2 puntos	Bajo Riesgo 10%
Tamaño tumoral < 10cm: 0 puntos > 10 cm: 1 punto		
Estadio N pNx / pN0: 0 puntos pN1 / pN2: 2 puntos	Riesgo intermedio: 3-5 puntos	Riesgo Intermedio 30%
Grado Fuhrman I/II: 0 puntos III: 1 puntos IV: 3 puntos		
Necrosis tumoral No: 0 puntos Si: 1 punto	Alto riesgo: > 6	Alto Riesgo:70%

CLASIFICACIÓN DEL PACIENTE EN GRUPO DE RIESGO

Concretamente en nuestro centro tenemos el informe de anatomía patológica tras la nefrectomía, parcial o radical, aproximadamente al mes de llevarse a cabo dicha cirugía y en este informe constan los siguientes apartados: subtipo histológico y medidas de la lesión, grado histológico, diferenciaciones (sarcomatoide o rabdoide), existencia de necrosis, invasión linfovascular y perineural, invasión de tejido adiposo perinéfrico, márgenes, estadio patológico, score de Leibovich [1].

De estos parámetros medimos los estudiados en el nomograma de Leibovich para estratificar el riesgo de recidiva en cada paciente a los 10 años siendo divididos en: bajo riesgo (10% de probabilidad de recidiva a los 10 años), riesgo intermedio (30% de probabilidad de recidiva a los 10 años), alto riesgo (70% de probabilidad de recidiva a los 10 años).

ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

Los objetivos del seguimiento tras el tratamiento quirúrgico son: identificar posibles complicaciones postoperatorias, identificar recurrencias locales o aparición de enfermedad metastásica y controlar la función renal.

Existe controversia en cuanto al esquema de seguimiento y la duración del mismo, así como la frecuencia con la que han de solicitarse las pruebas de imagen durante el seguimiento.

Estudios recientes demuestran que el incremento de pruebas de imagen durante el seguimiento, adicionales a los recomendados por las guías europeas, no se traduce en una mayor detección de recurrencias locales ni en una mayor supervivencia, incluso en aquellos pacientes que presentan una recurrencia [3, 4, 5].

En líneas generales el seguimiento de estos pacientes se estratifica según su riesgo de recurrencia. El riesgo de recurrencia, como ya explicamos en el apartado anterior, lo calculamos según el nomograma de Leibovich.

Basándonos en las tablas de seguimiento de las Guías Europeas de Urología, del sistema británico de salud (NICE) y del centro de referencia para cáncer renal Royal Free Hospital (NHS) proponemos el siguiente esquema de seguimiento en nuestro centro (tabla 2).

Tabla 2. Seguimiento en cáncer de riñón intervenido.

Riesgo	1 mes	6 mes	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	> 5 años
Bajo	Resultados	TC tórax-abd	Rx tórax+ eco abd	TC tórax-abd	Rx tórax+ eco abd	TC tórax-abd	Rx tórax+ eco abd	ALTA al 5º año
Intermedio	Resultados	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	Rx tórax+ eco abd	Rx tórax+ eco abd	Alternar TC y eco
Alto	Resultados	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	

- Solicitamos analítica de seguimiento en cada consulta
- Existe controversia respecto a la duración del seguimiento, en caso de riesgo intermedio/alto proponemos un mínimo de 10 años.

El último esquema de seguimiento propuesto por las guías europeas de Urología lo exponemos a continuación (tabla 3). Como novedad no recomiendan utilizar pruebas de seguimiento como son la radiografía de tórax (rx de tórax), la ecografía abdominal ni el PET-TAC, al considerarlas pruebas poco sensibles en el caso del carcinoma renal [6, 7, 8]. Existe un mayor intervalo de seguimiento en los riesgos intermedio y alto en cuanto a la petición del TAC (de hasta año y medio) y mantienen la controversia de si sería necesario completar o no un seguimiento.

Tabla 3. Esquema de seguimiento propuesto por la European Association of Urology (EAU).

Riesgo	6 mes	1 año	1año y medio	2 años	2 años y medio	> 3 años	> 5 años
Bajo	TC tórax-abd		TC tórax-abd		TC tórax-abd	TC tórax-abd cada 2años	ALTA al 5º año
Intermedio	TC tórax-abd	TC tórax-abd		TC tórax-abd		TC tórax-abd cada año	TC tórax-abd cada 2años
Alto	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd	TC tórax-abd		TC tórax-abd cada año	TC tórax-abd cada 2años

Dado que parece que la detección temprana de recurrencias es sub-óptima por pruebas de imagen existen estudios que se están empleando otras posibles herramientas para el seguimiento, como el estudio de glicosaminoglicanos en sangre y orina en el que está participando nuestro centro.

Por otro lado para el seguimiento en casos especiales en el que no se valore la cirugía para el tumor renal localizado como es el caso de la vigilancia activa no existe un protocolo consensuado de seguimiento, en nuestro centro proponemos el siguiente esquema. (tabla 4).

Tabla 4. Propuesta de seguimiento de nódulos renales localizados en vigilancia activa.

1 año	2-5 años	>5 años
TC Abdominal cada 6 meses	Ecografía Abdominal cada 6 meses	Ecografía Abdominal anual

CONCLUSIONES

Existen nomogramas predictores del riesgo de recurrencia o metástasis tras el tratamiento localizado.

El seguimiento que se propone empleando pruebas de imagen es cada vez más espaciado por lo que se están estudiando otras herramientas complementarias al TAC, pendientes de validación.

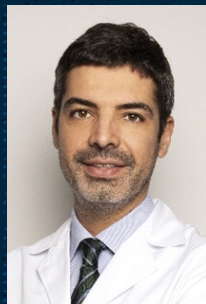
BIBLIOGRAFÍA

- [1] Leibovich, Bradley C., et al. "Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 97.7 (2003): 1663-1671.
- [2] 97.7 (2003): 1663-1671.
- [3] Leibovich, Bradley C., et al. "Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery." *European urology* 73.5 (2018): 772-780.
- [4] Dabestani, Saeed, et al. "Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized RCC: results from a European multicenter database (RECUR)." *Scandinavian journal of urology* 53.1 (2019): 14-20.
- [5] Dabestani, Saeed, et al. "Intensive imaging-based follow-up of surgically treated localised renal cell carcinoma does not improve post-recurrence survival: results from a European multicentre database (RECUR)." *European Urology* 75.2 (2019): 261-264.
- [6] Dabestani, Saeed, et al. "Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis." *European urology focus* 5.5 (2019): 857-866.
- [7] Schaner, E.G., et al. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. *Am J Roentgenol*, 1978. 131: 51.

- [8] Vogel, C., et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e345.
- [9] Park, J.W., et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 615.



Dra. Fernanda Lorenzo



Dr. Sergio Fernández-Pello

La Dra. Fernanda Lorenzo es especialista en Urología por el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Jefa de Servicio del mismo, académica de la Real Academia de la Medicina de Salamanca y profesora de la Universidad de Salamanca.

El Dr. Sergio Fernández-Pello es especialista en Urología por el Hospital Universitario de Cabueñes y particularmente dedicado al campo de la Urología Oncológica.

Los cánceres de próstata, vejiga y riñón son un grupo de tumores malignos que suponen la mayor parte de la carga asistencial para un urólogo dedicado a la Oncología. Una vez diagnosticados, la cirugía completa supone normalmente el mejor tratamiento pero en muchas ocasiones son necesarios otros tratamientos para lograr un control de la enfermedad y para esto preciso de un íntimo contacto con otros especialistas como radiólogos, radioterapeutas u oncólogos. Para un mayor entendimiento de esta enfermedad es necesario profundizar el conocimiento no sólo en el tratamiento, sino también en el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento. Todo ello con el objetivo de ofrecer diagnósticos más precoces y precisos, tratamientos más efectivos y menos invasivos, y seguimientos que permitan detectar lo antes posible las reparaciones de la enfermedad. Con el fin de tener toda esta información, resumida y actualizada, parte la elaboración de este libro con un enfoque hacia estudiantes de medicina interesado en urología, médicos residentes de urología o urólogos en los primeros pasos de su carrera.



FUNDACIÓN
UROLÓGICA
JULIÁN CLAVERÍA

La fundación urológica Julián Clavería es una entidad sin ánimo de lucro ligada al servicio de Urología del Hospital Universitario de Cabueñes y su fin es la promoción de actividades científicas en cualquiera de sus variedades vinculadas con la especialidad de urología.



UNIVERSIDAD
D SALAMANCA

Ediciones Universidad
Salamanca

80
AÑOS 1545
2025

ISBN: 978-84-1091-095-9



9 788410 910959