



CÁTEDRA DE UROLOGÍA
PROF. DR. LEVIN MARTÍNEZ
HOSPITAL DE CLÍNICAS
FACULTAD DE MEDICINA
UDELAR

Encares clínicos de urología

Coordinación y revisión general:

Profesor agregado Dr. Edward Eguiluz

ISBN: 978-9974-0-1930-0



9 789974 019300

Dedicatoria

A quienes más «he quitado»
en mi carrera docente,
Victoria, Franco y Maxi.

A los residentes y docentes de la cátedra de urología,
a quienes quizás algo enseñé, pero, sin dudas,
de quienes más he aprendido.

Índice

1. Sepsis urológica	9
<i>Autor: Dr. Nicolás Silva</i>	
<i>Corrector: Prof. agregado Dr. Edward Eguiluz</i>	
2. Hiperplasia prostática benigna	19
<i>Autor: Dras. Mariana Barreto y Helen Silva</i>	
<i>Corrector: Exjefe de residentes Dr. Martín Betacchi</i>	
3. Litiasis urinaria	31
<i>Autor: Dra. Mariana Barreto</i>	
<i>Corrector: Exjefe de residentes Dr. Martín Betacchi</i>	
4. Cáncer de testículo	41
<i>Autor: Dra. Lucía Ventura</i>	
<i>Corrector: Prof. agregado Dr. Edward Eguiluz</i>	
5. Cáncer renal	51
<i>Autor: Dr. Ignacio Cardozo</i>	
<i>Corrector: Asistente Dra. Noelia Ferreira</i>	
6. Cáncer de vejiga	59
<i>Autor: Dra. Virginia Rodríguez</i>	
<i>Corrector: Asistente Dra. Noelia Ferreira</i>	
7. Cáncer de próstata de alto riesgo	73
<i>Autor: Dres. Florencia Patri e Ignacio Romero</i>	
<i>Corrector: Profesor director Dr. Levin Martínez</i>	
8. Cáncer de próstata hormonosensible	91
<i>Autor: Dra. Florencia Patri</i>	
<i>Corrector: Profesor director Dr. Levin Martínez</i>	

Prólogo

Los encares clínicos han sido un material de estudio y evaluación muy utilizado en nuestro medio, así como el formato de prueba de admisión a nuestra especialidad. Esta modalidad describe el análisis integral de un paciente y su enfermedad, y es una buena forma de evaluación cuando de una prueba se trata.

Las características y la redacción de estos encares son desarrolladas en nuestro medio, pero no en otros países, lo cual deriva en una falta de material de estudio para los aspirantes a la residencia.

La no existencia de un formato estricto en la redacción de un encare es algo que también nos parece importante destacar y dependerá de la exposición de cada aspirante, viéndose esto plasmado en este libro donde cada encare tiene matices al respecto.

En ese sentido, y habiendo participado de todas las pruebas de ingreso a la especialidad de los últimos años y con este sistema, coordinamos la confección de estos capítulos y tratamos de volcar parte de nuestra experiencia.

Hombre, 62 años.

AP: Asmático bien controlado, FA tratamiento con diltiazem, anticoagulado con warfarina.

AEA: Dolor tipo cólico nefrítico que resuelven con AINES, último hace un año, nunca estudiado.

EA: Dolor lumbar izquierdo de cuatro días de evolución, de instalación brusca, tipo cólico, que irradia a abdomen y genitales. No STUI. No hematuria. Hace 12 horas, dolor más intenso que no calma con AINES, fiebre de 40 y chuchos, por lo que consulta en emergencia.

Al examen: Normolíneo. Tendencia al sueño. GSC 13. PA 80/50. Fiebre de 38, dolor moderado. Bien hidratado y perfundido, normocoloreado. PP: MAV++ , sin estertores, polipnea de 22. Sat O2 99 % VEA. CV: RR de 110 cpm, RBG, sl. Pulso radial fino. Abd: blando, depresible, dolor en FI sin reacción peritoneal.

FLL: Puntos renales positivos a izquierda.

Paraclínica: Hb 13 plaq 485 leuc 30.000 PCR 280.

Azo 67 crea 1,64.

Orina: Turbia, ph 5,5 leu++ , hb+ , nit + , uratos amorfos.

Crisis: TP 40, INR 1,45.

PSA: 2,3.

Dado el cuadro clínico, se decide realizar TC abd/pelvis sin contraste y con contraste.

TC: Dilatación UPC izquierda severa hasta litiasis de 10 mm, 1.100 UH, en uréter proximal. Asocia alteración de la grasa periuretral y perirrenal, con engrosamiento de las fascias perirrenales. En tercio medio e inferior de RI imagen hipodensa redondeada de 37 mm de diámetro, con realce periférico con contraste. No se

observa dilatación de cavidades excretoras ni imágenes de litiasis a derecha. Vejiga semidistendida.

Agrupación sindromática

Síndrome doloroso: Dado en lo funcional por dolor lumbar izquierdo, de instalación brusca, intenso, tipo cólico, que irradia a abdomen y genitales. Este dolor sigue el esquema del cólico nefrítico, que es un dolor tipo cólico o paroxístico, que, por lo general, comienza en la fosa lumbar o el flanco e irradia en forma descendente a la ingle y los genitales externos. Este tipo de dolor traduce la presencia de un obstáculo en el tracto urinario (por lo general, una litiasis). En lo físico, dado por dolor en el flanco izquierdo y dolor en los puntos renales a izquierda.

Síndrome toxiinfeccioso: Dado por fiebre y chuchos de frío. SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, dado por una respuesta exacerbada del organismo a una infección): presenta elementos como fiebre, frecuencia cardíaca mayor a 90, polipnea y leucocitosis mayor a 12.000.

Síndrome de repercusión hemodinámica: Dado por taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100), hipotensión (PA 90/60) y elementos de bajo gasto, como tendencia al sueño y pulso radial fino.

Desde ya, mencionamos que se trata de un cuadro clínico grave, en el que tomaremos las primeras medidas terapéuticas de forma inmediata.

No presenta hematuria, síndrome miccional, síndrome físico-tumoral, síndrome urémico ni síndrome de repercusión general.

Diagnóstico positivo

Sepsis urológica, secundaria a pielonefritis obstructiva litiásica con absceso renal. Se trata de un paciente con antecedentes de dolores tipo cólico nefrítico, que instala un dolor de similares características, de cuatro días de evolución, y en las últimas 12 horas presenta aumento de dolor y fiebre.

En el examen físico presenta elementos de QSOFA, como $GSC \leq 13$, $PAS \leq 100$ y frecuencia respiratoria ≥ 22 , donde la presencia de dos o más elementos identifica pacientes con riesgo de sepsis fuera de CTI. Además, presenta un foco infeccioso y elementos diagnósticos clínicos y paraclínicos de sepsis, según la escala de SOFA (dos o más), como en este caso: alteración de conciencia ($GSC 13$), hipotensión ($PAM < 70$) y de la función renal (creatininemia o diuresis). Presenta también en la tomografía una litiasis que determina una dilatación urétero-piello-calicial

(UPC) severa, una alteración de la grasa perirrenal como elemento de la pielonefritis y una imagen hipodensa renal correspondiente a un absceso renal. Como ya mencionamos, se trata de un cuadro clínico grave, por lo cual se tomarán medidas terapéuticas enérgicas desde el inicio.

La pielonefritis obstructiva es la inflamación infecciosa del parénquima y las cavidades renales, habitualmente generada por un cálculo que obstruye el tracto urinario, ocasionando una estasis urinaria y la proliferación bacteriana, produciendo la infección. Es la causa más frecuente de la sepsis urológica.

La sepsis es la disfunción de órganos que amenaza la vida, causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección.

Diagnóstico diferencial

No lo planteamos de la sepsis ni de la causa de esta, dada la claridad del cuadro.

Diagnóstico epidemiológico

Por lo general, la sepsis urológica presenta menores tasas de mortalidad respecto a otras fuentes de sepsis. Es más común en hombres que en mujeres. En los últimos años se ha visto un aumento de su incidencia global, pero con un descenso en la mortalidad asociada, lo que sugiere una mejoría en el manejo de los pacientes. La litiasis urinaria es la tercera causa de consulta urológica. Hay una relación tres a uno en hombres y mujeres en cuanto a frecuencia. El rango de edad más frecuente es de 20-40 años en hombres y de 30-50 años en mujeres. Es un factor de riesgo para una infección urinaria y en un 20 % es un factor de insuficiencia renal. En un 20 % hay necesidad de instrumentación o nefrectomía. Causa altos gastos en salud y por ausentismo laboral, pero puede ser prevenida.

Diagnóstico etiopatogénico y fisiopatológico

La pielonefritis obstructiva se produce por la obstrucción generada por el cálculo, que determina la estasis urinaria y la proliferación bacteriana. Las bacterias favorecidas por los factores propios (como la fimbria P) y los factores del huésped, como la obstrucción, pueden unirse al epitelio renal y luego alcanzar el torrente sanguíneo y dar bacteriemia. Luego, por distintos mediadores —entre los que se destacan las citoquinas— que regulan la amplitud y la duración de la respuesta inflamatoria del huésped, puede producir sepsis con disfunción de órganos, *shock séptico* (sepsis donde las alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas

son tan marcadas que requieren el uso de vasopresores para PAM > 65 o lactato > 2, a pesar de la reposición adecuada) y muerte. La sepsis se produce más comúnmente en pacientes inmunocomprometidos (DM, VIH, uso de corticoides, etcétera).

Diagnóstico de complicaciones

Estamos asistiendo a una complicación de la pielonefritis obstructiva, como lo es la sepsis urológica y, además, con un absceso renal.

Diagnóstico bacteriológico

Por lo general, en la sepsis urológica hay un predominio de las bacterias gram-negativas, a pesar de un aumento en la tasa de grampositivos y hongos. En la pielonefritis hay un predominio de *E. coli* (80 %), pero en las pielonefritis litiasicas se hacen más frecuentes la *Proteus*, la *Klebsiella*, la *Enterobacter*, la *Pseudomona* y los cocos grampositivos, por lo cual es importante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

Diagnóstico de asociación lesional

No presenta.

Paraclínica

No retrasará el inicio de las primeras medidas terapéuticas. Dada la gravedad del paciente, se realizará mientras estas se aplican. Estará destinada a confirmar el diagnóstico de sepsis y su etiología, a valorar disfunciones por sepsis y como valoración general.

Exámenes humorales

Examen de orina: Valora elementos de función (color, densidad), de lesión (cilindros) e infección (nitritos).

PH: Cuando es ácido, como en este paciente, puede orientar a litiasis de ácido úrico o cistina. Cuando es básico, orienta a gérmenes que degradan la urea, como la *Proteus*.

Cristales: Su presencia indica sobresaturación de orina, pero no necesariamente litiasis. Este paciente presenta uratos amorfos, relacionados con la baja ingesta hídrica.

Turbidez: Orienta a piuria en este contexto infeccioso.

Leucocitos: Su presencia puede deberse a una infección en el contexto actual, pero también a la presencia de litiasis por inflamación.

Urocultivo: Previo al inicio de la antibioticoterapia, sabiendo que no se esperará el resultado para iniciar el tratamiento antibiótico empírico, por la gravedad del cuadro actual.

Hemocultivos por dos, separados en tiempo y espacio: También antes de iniciar el tratamiento con antibióticos, por la bacteriemia en relación con una sepsis urológica.

Función renal: Azoemia y creatininemia, valorando elementos de falla renal por obstrucción y como elemento sugerente de disfunción por sepsis. El paciente presenta azoemia y creatininemia levemente elevadas.

Hemograma: Valorando leucocitosis como elemento de infección o de litiasis por inflamación. La presencia de leucopenia podría indicar disfunción por sepsis. Este paciente presenta una leucocitosis de 30.000, lo que indica la presencia de un foco infeccioso activo. También se valorará despistar trombocitopenia por coagulación intravascular diseminada (CID), como elemento de disfunción por sepsis.

Proteína C reactiva (PCR): Como parámetro de actividad infecciosa. Se presenta elevada en este paciente.

Crasis: Presenta un tiempo de protrombina de 40 como elemento de disfunción por sepsis.

Funcional y enzimograma hepático: Despistando elementos de insuficiencia hepatocítica, como disfunción por sepsis.

Gasometría: Valorando la presencia de acidosis metabólica/alcalosis respiratoria, el PA/FI y el lactato como marcador de disfunción de órganos, y se asocia con mortalidad por bacterias.

Procalcitonina: Como elemento marcador de sepsis.

PSA: El paciente presenta un PSA dentro de los valores normales para su edad.

Estudios de imagen

Tomografía (TC) abdomino-pélvica sin contraste y con contraste, con nefroprotección, con medición de unidades Hounsfield (UH) y distancia piedra-piel.

Es el patrón oro para el diagnóstico de litiasis. Tiene una alta sensibilidad para las litiasis (excepto las de indinavir). Para UOA tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la urografía intravenosa (ya prácticamente no utilizada). Determina la densidad de la piedra (en UH) y la distancia piedra-piel (datos importantes para el tratamiento con LEOC). Puede valorar cálculos de cistina o ácido úrico que son radiolúcidos. Muestra las relaciones anatómicas del riñón afectado con otros órganos (colon, por ejemplo), de importancia ante la realización de una nefrostomía (PNP), un drenaje percutáneo de absceso renal o una nefrolitotricia percutánea (NLP). Valora con mayor sensibilidad que la ecografía la presencia de colecciones o abscesos renales, de importancia en este paciente, que presenta una imagen renal en la ecografía que impresiona como colección. Valora la totalidad de los uréteres y la vejiga con mayor resolución que la ecografía.

Contamos con una tomografía que informa una litiasis de 10 mm y 1.100 UH en el uréter proximal, que determina una dilatación UPC severa. Acompaña elementos de pielonefritis, como una alteración de la grasa perirrenal y un engrosamiento de las fascias perirrenales. Muestra una imagen renal hipodensa redondeada de 37 mm de diámetro en el tercio medio e inferior, que realza periféricamente con contraste, correspondiendo a un absceso renal.

Valoración preoperatoria

Por anestesista previo al tratamiento quirúrgico, para derivación de la vía urinaria y tratamiento definitivo de litiasis. Rutinas preoperatorias, principalmente hemograma, función renal y crasis. Test RT-PCR para COVID-19 negativo previo a procedimientos de derivación o realizarlos bajo protocolo COVID de no contar con un resultado negativo reciente. Valoración para realizar terapia puente en paciente anticoagulado por parte del cardiólogo o el anestesista, previo al tratamiento definitivo de la litiasis.

Consentimiento informado

Explicando (dentro de lo posible) cada procedimiento a realizar y sus posibles complicaciones.

Tratamiento

Objetivos: Estabilizar el paciente séptico en lo hemodinámico y lo ventilorrespiratorio, tratamiento de la infección y el dolor. Superado el cuadro de sepsis e infección, eliminar la litiasis, evitar complicaciones y prevenir recurrencias litiasicas.

El tratamiento se iniciará de forma precoz y con reevaluaciones continuas de la respuesta a este, preferentemente en CTI, en conjunto con intensivistas o, al menos, en cuidados intermedios.

En lo médico, el tratamiento de los trastornos hemodinámicos (cargas de volumen, vasopresores) y ventilorrespiratorios por sepsis está a cargo de los intensivistas. El tratamiento del dolor cólico nefrítico habitualmente se realiza con AINES intravenosos (ketoprofeno, ketorolac), que actúan en el mecanismo fisiopatológico del cólico nefrítico, disminuyendo las prostaglandinas y, así, el FSR y el dolor. A pesar de ello, al presentar una alteración en la función renal, evitaremos los AINES y utilizaremos opiáceos, como el tramadol o la morfina para la analgesia, siguiendo la escala analgésica.

El tratamiento antibiótico se realizará primeramente en forma empírica, dirigido a los microorganismos plausibles según la epidemiología local, en una pielonefritis de origen comunitario. Se iniciará la antibioticoterapia a continuación de tomadas las muestras de cultivos, con antibióticos de amplio espectro, a dosis altas de sepsis. De preferencia, dentro de las 24 horas de la presunción de sepsis.

Según las guías PROA de infectología, una opción de tratamiento es la piperacilina-tazobactam (PTZ) 4,5 g i/v carga, luego cada seis horas en perfusión extendida + amikacina 15 mg/kg/día, agregando vancomicina 30 mg/kg i/v carga, y luego 15-20 mg/kg cada 12 horas, al presentar absceso renal. Si es alérgico a los betalactámicos, se sustituye PTZ por ciprofloxacina 400 mg i/v cada ocho horas. Estos son antibióticos apropiados, ya que cubren el espectro de gérmenes involucrados, incluyendo la *Pseudomona*. Se realizará el tratamiento empírico y luego será ajustado a los resultados de los cultivos por 14 a 28 días.

Al presentar una pielonefritis obstructiva como etiología de la sepsis, es necesaria la derivación urinaria, a fin de resolver la obstrucción de la vía urinaria y favorecer la mejoría del cuadro séptico-infeccioso. La derivación puede realizarse a través de la colocación de una nefrostomía (PNP) o un catéter doble jota (CDJ). Optaremos por la colocación de una nefrostomía, ya que, además, posibilita drenar el absceso previo a la colocación de la PNP, utilizando luego la vía de abordaje para la colocación de esta derivación. Consiste en la colocación de un tubo de nefrostomía bajo una guía radiológica o ecográfica, a fin de drenar la orina por encima

de la obstrucción, disminuyendo las presiones intrarrenales y favoreciendo, así, la mejoría del cuadro infeccioso y, por ende, el de la sepsis.

En primer lugar, se realizará el drenaje del absceso renal, indicado en este paciente al ser mayor de 3 cm. Se realiza de forma percutánea, con guía ecográfica, aspirando el máximo de contenido purulento posible. Luego de realizar el drenaje, se utilizará la vía de acceso para colocar el catéter de nefrostomía. Se coloca una aguja de Chiba hasta las cavidades renales (indicado por la salida de orina al aspirar), se inyecta un contraste en la cantidad mínima necesaria para visualizar las cavidades renales sin aumentar mucho la presión intrarrenal, se coloca una guía metálica, dilatación sobre esta hasta el catéter de nefrostomía definitivo y se fija luego a la piel con dos puntos de nailon.

Complicaciones

Hematoma renal, infección, sangrado, lesión de órganos vecinos (en este caso, colon y bazo), que se evita al descartar relaciones anatómicas de riesgo en la tomografía.

Destacamos nuevamente que la derivación y el drenaje del absceso pueden no ser suficientes para resolver el cuadro séptico actual. De presentar una mala evolución al *shock* séptico, puede ser necesaria una nefrectomía izquierda para resolver el foco infeccioso.

Se dejará la PNP hasta realizar el tratamiento definitivo de la litiasis, con un riñón sin infección activa, con menor presión intrarrenal y con una adecuada función. De presentar una evolución favorable del cuadro infeccioso actual, posteriormente se realizará el tratamiento quirúrgico específico de la litiasis. Este puede realizarse por litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), nefrolitotricia percutánea (NLP), endourología (RIRS-cirugía interrenal retrógrada) o litotomía laparoscópica (como tratamiento de segunda línea, realizado ante la falla de los otros tratamientos).

En esta litiasis ureteral proximal menor a 20 mm, con una distancia piedra-piel que pensamos no sea mayor a 10 cm en un paciente normolíneo, existe la posibilidad de realizar LEOC e intentar romper la litiasis, a pesar de tener más de 1.000 UH. De ser resuelta así, se lograría resolver con la opción terapéutica menos invasiva. Si no se logra resolver con LEOC, se puede plantear la realización de NLP con *push up* de la litiasis o RIRS por endourología. Nos inclinamos por esta última, por ser menos invasiva. Consiste en la litotricia por láser de la litiasis que es llevada a las cavidades renales, realizada a través de un ureterorrenoscopia flexible.

Complicaciones de la RIRS: Lesiones ureterales (menos frecuentes con la utilización de una camisa ureteral), lesiones en cavidades renales al fragmentar la litiasis con láser, fiebre o sepsis urinaria y hematuria (generalmente autolimitada). A largo plazo, estrechez ureteral y reflujo vesicoureteral, con bajas frecuencias.

Antes de realizar cualquiera de estos tratamientos, es importante realizar una RxAUS para controlar la litiasis, ya que luego de colocado el doble jota puede haber migración de esta o no presentarla.

Pronósticos

Pronóstico vital inmediato: Regular, malo. Al tratarse de un cuadro clínico de sepsis urológica, con la gravedad que implica, depende de cómo evolucione.

Pronóstico vital alejado: Dependerá del seguimiento posterior del paciente, del estudio de su enfermedad litiasica y de si presenta o no alteraciones metabólicas que favorezcan la formación de litiasis.

Pronóstico funcional: Dependerá de la función renal que tenga el paciente en la evolución.

Seguimiento

Luego de resuelto el cuadro actual de sepsis y tratada la infección y la litiasis, el paciente será seguido en policlínica de urología para evaluar su enfermedad litiasica, con un estudio del cálculo (microscopía estereoscópica, espectroscopía de infrarrojos, estudios costosos y poco accesibles) y un estudio metabólico simple (estudio de la litiasis ya mencionado, examen de orina con pH y sedimento, ionograma completo con calcio, uricemia, función renal, urocultivo opcional). Tanto el estudio metabólico simple como el ampliado deben realizarse entre cuatro y seis semanas luego de resuelta la litiasis. También se hará un control urológico de rutina en paciente hombre mayor de 50 años y que presenta una próstata agrandada en la ecografía, con interrogatorio sobre síntomas urinarios, tacto rectal, ecografía del aparato urinario con residuo posmiccional, PSA y urocultivo. De presentar una alteración en la función renal luego del tratamiento definitivo de la litiasis, se derivará a nefrólogo.

Profilaxis

Destinada al diagnóstico y el tratamiento oportuno de la enfermedad litiasica, con el fin de evitar complicaciones, como la que acabamos de asistir. Las recurrencias

litiásicas son prevenibles en un 90 %. Se realiza un tratamiento médico general y específico. En todo paciente, independientemente del riesgo, debe haber una hidratación de entre 2,5 y 3 l de agua por día para una diuresis de 2 a 2,5 l, y una dieta balanceada, con ingesta normal de calcio, rica en verduras y fibras, limitando la sal y las proteínas. Se debe mantener un IMC normal, realizar actividad física y reponer las pérdidas de líquidos. El tratamiento farmacológico y el estudio metabólico ampliado son necesarios en pacientes con un alto riesgo de formación de litiasis.

En suma

Hemos visto un paciente de 62 años, asmático bien controlado, FA anticoagulado, al cual se le diagnosticó una sepsis urológica secundaria a PNA obstructiva con absceso renal, cuadro que desde el inicio catalogamos como grave y para el cual se planteó el inicio de medidas terapéuticas de forma precoz. Planteamos la epidemiología, la etiopatogenia y la fisiopatología de la sepsis. Se solicitó la paraclínica para valorar la causa de la obstrucción y la actividad infecciosa, y para valorar disfunciones por sepsis. Se planteó un tratamiento médico basado en analgésicos, antibióticos de amplio espectro de forma empírica y luego ajustados según el resultado de los cultivos. El tratamiento de trastornos hemodinámicos y ventilorrespiratorios está a cargo de intensivistas. El tratamiento quirúrgico consistió en la derivación urinaria oportuna por catéter doble jota y el drenaje del absceso por la vía percutánea, sabiendo que, de no lograr una buena evolución del cuadro infeccioso e instalando un cuadro de *shock* séptico, sería necesario realizar la nefrectomía del riñón afectado. Se establecieron los pronósticos, el seguimiento y la profilaxis de la enfermedad actual.

Bibliografía

EAU Guidelines on Urological Infections, 2021.

EAU Guidelines on Urolithiasis, 2021.

Flujograma de infecciones tracto urinario (ITU), actualización en 2018 (www.proa.hc.edu.uy/images/Flujograma_ITU.pdf).

Litiasis urinaria, monografía de Residencia en Urología, Dra. Mariana Bogliaccini, 2016.

Urgencias urológicas, Cátedra de Urología, 2015.

2

Hiperplasia prostática benigna

Autor: Dras. Mariana Barreto y Helen Silva

Corrector: Exjefe de residentes Dr. Martín Bertacchi

58 años, sexo masculino, diplomático.

AP: HTA en tratamiento con losartán, FA crónica, en tratamiento con bisoprolol y anticoagulado con ribaroxabán.

AEA: STUI de tres años de evolución, en tratamiento con dutasteride, que cumple de forma correcta hace más de un año. Escasa mejoría sintomática. IPSS moderado. Actualmente se automedica, además, con epilobio.

Estatus sexual: Niega DSE, pareja joven, deseo de paternidad insatisfecha.

EA: Consulta en puerta de emergencia por dolor en hipogastrio intenso e imposibilidad para orinar desde hace 12 horas. Sin desencadenantes aparentes. En el examen físico se destaca tumoración hipogástrica compatible con globo vesical, se coloca SV 16 Fr sin incidentes y se obtienen 500 cc de orinas claras.

TR: Esfínter normotónico, prostatomegalia de consistencia firme-elástica, surcos conservados, sin nódulos, adenoma grado II. Al alta se retira SV y retoma micción espontánea. Control con equipo de urología en un mes.

Ecografía de AP con vejiga distendida: AUA sin alteraciones, vejiga distendida de paredes finas, con elevación del piso vesical a expensas de impronta prostática, tamaño prostático aproximado de 65 g RPM 20 %.

Trae PC de esta semana:

- PSA 1,2.
- Crea 1,1, azoemia 23.
- Ex orina normal, urocultivo negativo.

Agrupación sindrómica

Clínicamente, nuestro paciente se presenta con síntomas de tracto urinario inferior de larga data, progresivos, de tipo llenado (urgencia miccional), vaciado (chorro débil, entrecortado), nicturia por seis y posmiccionales (sensación de vaciado incompleto). Se acompaña en el examen físico con un síndrome tumoral prostático, en el que destacamos una prostatomegalia firme elástica, indolora, surcos conservados, sin induraciones, adenoma grado 2. Se corresponde con una próstata de 40-60 g, aproximadamente. Por la negativa, destacamos la ausencia de hematuria, síndrome tox infeccioso, elementos de síndrome urémico.

Diagnóstico positivo

Estamos frente a un paciente de 58 años, al que le hacemos un diagnóstico positivo de uropatía obstructiva baja, dados los síntomas del tracto urinario inferior ya analizados, de larga data y progresivos en el tiempo. En cuanto al diagnóstico etiológico, por presentetar un tacto rectal sin elementos de malignidad, compatible con un adenoma grado 2, hacemos diagnóstico de causa orgánica dada por hiperplasia prostática benigna. Dada la ausencia al tacto rectal de elementos sospechosos de malignidad, diagnosticamos hiperplasia prostática benigna como causa orgánica de este cuadro.

Diagnósticos diferenciales

No planteamos como diferenciales otras causas orgánicas de uropatía obstructiva baja, como la estrechez de uretra y meato, la fimosis puntiforme, la esclerosis de cuello vesical ni cálculos vesicales, dado que en la historia clínica no tenemos elementos que nos hagan sospecharlos. Asimismo, en cuanto a las causas funcionales de la uropatía obstructiva baja, sabiendo que habitualmente pueden presentarse en concomitancia con lo obstructivo, pudiendo colaborar con la sintomatología, no se plantearán en nuestro paciente, dada la ausencia de patologías metabólicas y neurológicas vinculadas.

Diagnóstico epidemiológico

La hiperplasia prostática benigna es el tumor benigno mas frecuente en el hombre. Su incidencia aumenta con la edad, debido al aumento de andrógenos séricos.

Etiopatogenia

La hiperplasia estroma-glandular de próstata es un proceso patológico que contribuye con los síntomas del tracto urinario inferior en hombres de edad avanzada. La etiología es poco clara y multifactorial, destacándose el control endocrino. Nuestro paciente presenta como factor de riesgo la edad —sabemos que aumenta exponencialmente su incidencia a partir de los 50 años—. Otro factor de riesgo, recientemente identificado, es el síndrome metabólico, sospechado en nuestro paciente, obeso e hipertenso.

Diagnóstico fisiopatológico

Se reconocen dos componentes obstructivos, el mecánico y el dinámico. El mecánico está dado por el crecimiento glandular a expensas del componente fibroestromal. Predomina en próstatas voluminosas y puede producir intrusión en la luz uretral o en el cuello de la vejiga. El componente dinámico predomina en jóvenes con HBP con hiperplasia de estroma —suelen ser próstatas más pequeñas— y está dado por la contracción muscular mediada por la noradrenalina de su inervación simpática, que actúa sobre los receptores alfa 1, que predominan a nivel del cuello y la cápsula de la próstata. Esto tiene importancia en la respuesta al tratamiento médico.

Diagnóstico de etapa evolutiva

La hiperplasia prostática tiene un inicio silente que no produce sintomatología, debido a diferentes mecanismos de adaptación. A medida que se van produciendo descompensaciones del tracto urinario inferior, se van presentando progresivamente los síntomas urinarios de llenado, vaciado y posmiccionales que vemos en nuestro paciente.

El aparato urinario sufre cambios progresivos. Al inicio la vejiga hipertrofia su musculatura para vencer la obstrucción y así generar la micción conformando la etapa compensadora. A medida que progresa, aumenta la resistencia al flujo de salida. Esto favorece la aparición de residuo posmiccional, lo que clínicamente se traduce en la disminución del tiempo entre micciones (polaquiuria), pudiendo generarse en la evolución pseudodivertículos vesicales, todo lo cual configura lo que se conoce como *etapa residual*. Luego la vejiga se distiende, quedando de paredes finas, hipocontráctil, de gran capacidad, encontrándose en la etapa de distendido vesical. Finalmente se vencen los mecanismos antirreflujo de los meatos ureterales, generándose reflujo de orina, dilatación del aparato urinario

alto y pérdida progresiva de la función renal, siendo esta la etapa de distendido urinario alto.

Dados los hallazgos ecográficos, en los que evidenciamos una vejiga distendida de paredes finas, con un RPM significativo y un aparato urinario alto sin dilatación, nuestro paciente se encuentra en la etapa de distendido vesical.

Diagnóstico anatomopatológico

Corresponde a un fibroleiomiomaadenoma, se desarrolla en la zona de transición y es un proceso hiperplásico que se debe al aumento de la cantidad de células. A medida que crecen los nódulos en la zona de transición, comprimen zonas externas de la próstata, lo que lleva a la formación de una cápsula quirúrgica que tiene connotaciones terapéuticas, dado que demarca el plano de enucleación de la glándula.

Diagnóstico de complicaciones

Nuestro paciente presentó una complicación de su uropatía obstructiva baja, como la retención aguda de orina en contexto de desencadenante claro, que logra retomar la micción espontánea. Sabemos que es una complicación habitual, presente en el 20 % de estos enfermos, lo que nos debe hacer sospechar que estamos frente a la progresión de su patología obstructiva. Puede reiterarse en la mayoría de los enfermos, sobre todo cuando el volumen urinario obtenido es mayor a 900 cc, que no es nuestro caso. Nuestro paciente se presentó con globo vesical, por lo cual tiene indicación de derivación urinaria mediante cateterismo vesical con sonda, ya que no presentaba contraindicaciones para esta.

La semiología de la colocación de la sonda vesical es de suma importancia, ya que la ausencia de dificultad en la maniobra de colocación y el correcto drenaje del globo vesical nos traducen la indemnidad de la uretra en todo su trayecto. En este caso se utilizó la sonda Foley de calibre 16 Fr, sin incidentes en el procedimiento, y se obtuvieron 500 cc de orinas claras. La evacuación de un volumen mayor de 500 cc es un factor predictivo negativo para realizar la prueba miccional y retomar la micción espontánea.

Por la negativa, destacamos la existencia de otras complicaciones, como la hematuria, infecciones urinarias, cálculos vesicales y una enfermedad renal crónica por nefropatía intersticial.

Asociación lesional

Por frecuencia e importancia pronóstica, siempre debemos tener en cuenta la asociación de esta patología con el cáncer de próstata. Ambos comparten, en mayor o menor medida, los factores de riesgo, la clínica y la edad de presentación. Por la negativa, destacamos la existencia de un tacto rectal sin elementos de malignidad (maniobra semiológica con alto valor predictivo positivo) y un PSA en rango para la edad, que analizaremos más adelante.

Terreno

Estamos frente a un paciente joven, de 58 años de edad, que presenta importantes comorbilidades —sobre todo, anticoagulación—, que deberán tomarse en cuenta en el momento de planificar el tratamiento. Solicitaremos interconsulta con medicina interna para el manejo adecuado de sus comorbilidades.

Paraclínica

El diagnóstico de adenoma prostático es esencialmente clínico. Solicitaremos la paraclínica para descartar diagnósticos diferenciales y concomitantes, y valorar las complicaciones y el terreno del paciente en vistas al tratamiento.

Ecografía del aparato urinario: Es un estudio accesible, no invasivo, inocuo y económico. Se considera una maniobra semiológica más. Nos permite valorar criterios diagnósticos y de tratamiento. En este paciente destacamos que fue realizado de forma adecuada, con la vejiga distendida y sin SV en este caso. A nivel del aparato urinario alto, interesa valorar, sobre todo, las patologías asociadas parenquimatosas y el estado de la vía excretora. Nuestro paciente no evidenció dilatación de cavidades UHN, descartando repercusiones macroscópicas de UOB. A nivel vesical, evidenció una vejiga distendida de paredes finas, con impronta prostática, lo cual, para algunos autores, es un elemento de mal pronóstico en cuanto a la respuesta a la terapéutica médica cuando es mayor a 3 mm. Valora la próstata, el tamaño y el peso aproximado, de 65 g. El volumen prostático es importante en vistas a planificar el tratamiento médico y, eventualmente, el quirúrgico. Se valoró el RPM, que es del 20 % (este se considera significativo y es un dato de importancia en vistas al tratamiento).

Flujometría: La solicitaremos, dado que es un estudio no invasivo, de alta disponibilidad, que constituye un registro médico legal que objetiva la obstrucción previa al tratamiento y el seguimiento. Registra una curva de volumen urinario en

tiempo resultante entre la interacción de la contracción del detrusor y la resistencia uretral. Brinda un panorama global de la eficiencia de la fase miccional. Para una correcta evaluación se necesita un volumen miccional mayor a 150 ml. En general, se utiliza como punto de corte 15 ml/s. Las velocidades de flujo inferiores se consideran alteradas. Las causas de esta disminución son la presencia de una obstrucción al tracto de salida de la orina, la hipoactividad del detrusor o una vejiga insuficientemente llena previo al estudio.

Urodinamia: Estudios de presión flujo: opcional para estudiar mecanismos funcionales de STUI. En HBP la característica es la disminución del flujo urinario con un aumento de la presión del detrusor durante la micción. Diferencia la obstrucción mecánica de la hipocontractilidad vesical, como sucede en las vejigas neurógenas. Presenta indicación en pacientes con tratamiento invasivo sin mejoría sintomática, volumen miccional en flujometría menor a 150 ml, síntomas de vaciado asociados a Q máx mayor a 15 ml/s, STUI en mayores de 80 años y sospecha de vejiga neurógena. Por lo tanto, inicialmente no lo solicitaremos en este paciente.

Laboratorio

PSA: Es una glicoproteína producida casi exclusivamente por las células prostáticas, por lo que es un marcador próstata-específico, pero no cáncer-específico. Se eleva en los casos de adenocarcinoma, pero también en patologías benignas, como HPB, prostatitis, infartos prostáticos, masaje prostático, instrumentación urológica, biopsia prostática, RTU de próstata y traumatismo prostático persistente. Su valor se reduce con el uso de los 5 ARI hasta en un 50 %, como es el caso de este paciente, que se encuentra bajo tratamiento con dutasteride. El paciente presenta un PSA de 1,2, en rango para su edad, siendo el límite superior hasta los 60 años de 2,5, sumado a una densidad de PSA (PSA dividido peso prostático) de 0,01, siendo valores orientadores de una patología benigna densidades menores a 0,15 ng/mg, todos hallazgos cinéticos que alejan la malignidad. Se solicitará para el control en el seguimiento.

Examen de orina: Debe incluirse en la evaluación primaria de pacientes con STUI para identificar las condiciones que provoquen síntomas similares o desencadenen RAO (prostatitis). En lo funcional, nos importa la densidad y el PH. La presencia de bacteriuria o nitritos apoya el planteo de infección concomitante. Podemos encontrar también leucocituria o piuria, debiendo descartarse la infección urinaria. Confirma microhematuria o macrohematuria.

Urocultivo: Para descartar la presencia de IU y el aislamiento del germen, teniendo en cuenta que hasta en un 30 % de las muestras puede ser negativo, lo que no invalida el diagnóstico de IU.

Creatinina y azoemia: Para conocer la función renal de nuestro paciente, teniendo en cuenta que puede estar alterada por su patología de base HTA. En nuestro paciente destacamos una creatininemia normal.

Hemograma: Para evaluar las tres series, serie roja —descartando anemia—, serie blanca —despistando posible infección— y plaquetas —pensando en probable intervención quirúrgica—.

Crisis sanguínea: Dado que se trata de una cirugía con riesgo de sangrado y eventualmente para la anestesia raquídea. Requiere la valoración del anestesta y el cardiólogo.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento serán resolver la obstrucción, mejorar la calidad de vida y evitar o tratar las complicaciones. Antes se debe evaluar la severidad de los síntomas y su repercusión en la calidad de vida. También se deben diferenciar los pacientes con UOB complicada de los no complicados. En nuestro caso, el paciente presenta un IPSS moderado. El objetivo de este índice es identificar la necesidad de tratar a los pacientes con HPB y vigilar su respuesta a este. Permite realizar una valoración objetiva y cuantificar la intensidad de los síntomas.

La conducta expectante se reserva para pacientes ańosos, sin complicaciones y STUI sin impacto en la calidad de vida. No es nuestro caso. No obstante, indicaremos en nuestro paciente cambios en el estilo de vida, con el fin de mejorar sus síntomas y prevenir complicaciones, como evitar la ingesta copiosa de líquidos en la noche, evitar el consumo de irritantes —como el café y el alcohol—, evitar períodos prolongados sin micción, ejercicios de Kegel, etcétera.

En cuanto al tratamiento médico, está indicado en pacientes con sintomatología moderada con impacto en su calidad de vida, sin criterios absolutos de indicación quirúrgica. La gran mayoría de estos pacientes tienen una buena respuesta. No obstante, el 15 % progresa requiriendo un tratamiento quirúrgico. Se basa en fármacos que actúan sobre el componente dinámico y mecánico. Encontramos dos grandes grupos: los fármacos alfabloqueantes, que actúan sobre el componente dinámico, y los inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa, que actúan sobre el componente mecánico.

En cuanto a los alfabloqueantes, son los fármacos de primera línea en pacientes con IPSS moderados, dada su rápida acción con bajos efectos adversos. Actúan inhibiendo el efecto de la noradrenalina sobre el músculo liso prostático en el cuello vesical, disminuyendo su tono. No disminuyen el volumen prostático ni previenen el riesgo de retención aguda de orina. Como efectos secundarios, asocian hipotensión ortoestática y eyaculación retrógrada, punto importante en este paciente, que presenta paternidad insatisfecha, por lo que se le informará de forma clara.

Los fármacos mas utilizados son la terazosina (actúa en receptores alfa 1 y alfa 2) y la tamsulosina (bloquea selectivamente los receptores alfa 1, asociando menos efectos adversos). Por otro lado, los inhibidores de la 5-alfa reductasa inhiben la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, responsable de los efectos androgénicos a nivel de la glándula prostática. Se debe ofrecer a pacientes con síntomas moderados y próstatas mayores a 40 g, pero debe sopesarse con sus efectos adversos más frecuentes, como la disminución de la libido y la disfunción sexual eréctil. Se requiere tratamiento a largo plazo para evaluar su efecto. Previene la progresión de la enfermedad y reduce la necesidad de cirugía (ya que disminuye el volumen prostático y mejora el Q máx). Siempre debemos tener presente que estos fármacos pueden disminuir hasta el 50 % del PSA en la evolución. Los fármacos más utilizados en nuestro medio son el finasteride (actúa a nivel de la enzima 5-alfa reductasa tipo 1) y el dutasteride (inhibe las enzimas tipo 1 y tipo 2). Nuestro paciente se encuentra bajo tratamiento con dutasteride desde hace más de un año, sin mejoría sintomática y sin efectos adversos.

La terapia combinada de ambos grupos farmacológicos tiene como objetivo lograr una sinergia eficaz de mejorar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad, lo que se ha demostrado en varios estudios, como MTOPS y COMBAT, evidenciando que el tratamiento combinado es superior a la monoterapia en cuanto al control de síntomas y la progresión de la enfermedad en pacientes con IPSS moderado o severo y volumen prostático mayor a 40 cc. Se pueden asociar antimuscarínicos en pacientes con STUI predominantemente irritativos siempre que el volumen posresidual sea menor a 150 cc y sin episodios de RAO. No es una opción en nuestro caso.

El tadalafilo de 5 mg/día ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con STUI más disfunción eréctil. Un metaanálisis sugiere que los hombres jóvenes con bajo IMC y síntomas severos son los que más se benefician con esta terapia. En este paciente no lo indicaremos, dada la ausencia de DSE.

Un comentario aparte merece la fitoterapia en esta patología. Se trata del uso de extractos de diversas plantas suponiendo efectos antiinflamatorios, descongestivos, etcétera, como el epilobio, que nuestro paciente recibe por iniciativa propia. No hay evidencia científica que avale su seguridad y su eficacia.

Por todo lo expuesto anteriormente, iniciaremos el tratamiento de nuestro paciente en base a un tratamiento óptimo, combinado con alfabloqueantes e inhibidores de la 5-alfa reductasa a dosis plenas, en principio durante seis meses, evaluando su respuesta. El consejo adecuado aumenta el porcentaje de comprensión y aumenta su adherencia. Se informarán al paciente todos los riesgos y los beneficios, haciendo hincapié en los posibles efectos en el volumen eyaculatorio, lo que tendrá impacto en el paciente, dada su paternidad insatisfecha. En caso de que el paciente no acepte el tratamiento farmacológico, no tenga una respuesta adecuada a este al revalorarlo o presente complicaciones mayores (RCCO, distendido urinario, ITU a repetición, etcétera), se ofrecerá el tratamiento quirúrgico.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es corregir las alteraciones fisiopatológicas que condicionan la obstrucción del cuello vesico-prostático para evaluar la orina, disminuir las posibles consecuencias y mejorar la calidad de vida del paciente. Existe un gran abanico terapéutico disponible en base al tamaño prostático y las características del paciente. Para este paciente, que presenta una próstata de 65 g, las opciones preferidas, según las guías EUA 2021, son la resección transuretral de próstata (RTU) con bipolar, la vaporización de próstata, la enucleación prostática o urolift.

La RTU de próstata con tecnología bipolar es el *gold* estándar para próstatas de 30-80 g. Consiste en la resección planimétrica del tejido prostático hasta la cápsula. El objetivo es disminuir la obstrucción prostática, disminuyendo, así, los STUI y mejorando el patrón miccional. Para su realización, existen dos fuentes energéticas: monopolar y bipolar, teniendo esta última la ventaja de utilizar suero salino isotónico, que disminuye casi totalmente el riesgo de síndrome pos-RTU. Permite una mayor resección del adenoma y alcanza resultados equivalentes con mayor seguridad.

La vaporización transuretral de próstata, bipolar o láser, actúa por desecación y vaporización de los tejidos. Se puede realizar con tecnología bipolar, láser *green light* o *holmium*, que podrían ser las opciones preferidas para este paciente, que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, ya que este presenta mayor afinidad por la hemoglobina (fotosensibilidad), logrando un mejor control hemostático. Generan destrucción tisular, por lo que no es posible enviar material para un estudio anatomopatológico.

Actualmente, la enucleación de próstata es el *gold* estándar para próstatas mayores a 80 g, pero puede utilizarse en cualquier tamaño prostático. Consiste en la remoción del tejido prostático mediante diferentes técnicas, a través de la disección del plano capsular. Se puede realizar mediante varias fuentes de energía, todas con resultados funcionales comparables: láser *holmium*, láser *thulium*, *green light*, láser diodo o tecnología bipolar. Todas presentan alguna ventaja sobre otra en relación a costos, versatilidad y tiempo de procedimiento. La elección de la técnica dependerá de la experiencia del cirujano y la disponibilidad del centro.

Actualmente han surgido algunas alternativas, aún en desarrollo experimental, como la embolización de arterias prostáticas, en la cual, mediante el abordaje de la arteria femoral percutáneo, se realiza la embolización del plexo prostático. Es una opción principalmente para pacientes de alto riesgo anestésico-quirúrgico. La ablación prostática con agua a alta presión, o *aquablation*, también es una técnica emergente, que utiliza una combinación de ecografía con tecnología robótica. No puede realizarse en pacientes anticoagulados, dado que aún no presenta un adecuado control hemostático. Finalmente, rezum es una técnica que implica la ablación del tejido prostático con vapor de agua. Se utiliza terapia de radiofrecuencia en la zona específica de la próstata. Se plantearán y discutirán todas estas opciones con el paciente y su familia, analizando los riesgos y los beneficios de cada una.

Dado que se reservan para próstatas de mayor tamaño, las técnicas abiertas — como la técnica Freyer (ATV), la técnica de Milling (ATC), la laparoscopia y la robótica— no son planteables en nuestro paciente.

Hasta el momento, para este paciente con tratamiento médico subóptimo, que no ha presentado claras indicaciones quirúrgicas de inmediato, optaremos, como hemos dicho, por un tratamiento médico combinado con dutasteride y tamsulosina, enfatizando la importancia del cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas y diario miccional, controlando su evolutividad en policlínica.

Seguimiento y profilaxis

El seguimiento será clínico, mediante la historia clínica, el examen físico y la valoración del IPSS. El asesoramiento adecuado aumenta el porcentaje de adherencia al tratamiento. Será primordial evaluar la progresión de síntomas y la aparición de efectos adversos de tratamiento farmacológico. Se realizará un *screening* de cáncer de próstata, dado que nuestro paciente se encuentra en el grupo etario de mayor incidencia, mediante la solicitud de un PSA anual, como fue discutido.

Se solicitará la ecografía de AP urinario, flujometría y paraclínica de control en el seguimiento cada 6 o 12 meses.

En suma

Hemos analizado a un hombre de 58 años con varios antecedentes cardiovasculares que consulta por una retención de orina. Diagnosticamos una uropatía obstructiva baja por adenoma de próstata, sin elementos clínicos y paraclínicos de cáncer de próstata. Dado que se encontraba insuficientemente tratado, consideramos como primer tratamiento la combinación de alfabloqueantes e inhibidores de la 5-alfa reductasa, sabiendo y explicando claramente al paciente que, frente a la evolución de la enfermedad o una mala respuesta, no dudaremos en ofrecer un tratamiento quirúrgico. Puede ser la vaporización —dado que se trata de un paciente anticoagulado—, la enucleación o la RTU. Se explicaron los efectos adversos de las drogas indicadas, así como los pros y los contras de las alternativas quirúrgicas. Se realizará un seguimiento cercano, en vistas a evaluar el tratamiento médico y, como siempre, el *screnning* de cáncer de próstata.

Bibliografía

- AUA Clinical Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms (AUA Guideline 2021) disponible en [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)guideline#x8196](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)guideline#x8196).
- S. Gravas (Chair), J. N. Cornu, M. Gacci, et al. EAU Guidelines on Nonneurogenic Male Luts Including Benign Prostatic Obstruction, 2021, disponible en: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/pocket-guidelines/EAU-Pocket-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2022.pdf>.

SF, 42 años.

AP: ITU a repetición, cólicos nefríticos a repetición. El último hace seis meses, con expulsión espontánea de litiasis. No se realiza estudio del mismo.

MC: Dolor lumbar izquierdo.

EA: Reconsulta por tercera vez en un mes por dolor lumbar cólico izquierdo. Se agudiza en las últimas 24 horas. Mal manejo del dolor con AINES. Asocia sensación nauseosa, vómitos en una oportunidad y sudoración. Sensación febril que no constata en domicilio. No STUI.

EF: Lucida, normolínea, buen estado general, TAX 38. FC 96 cpm, FR 16 rpm. Abd y FLL sp.

TC abd-pelvis sc: UHN de moderada entidad a izquierda, litiasis de 8 mm a nivel lumbar de 850 UH, litiasis coraliforme incompleta GCM y GCI a derecha de 1.000 UH. Resto sin alteraciones.

RX AU: A izquierda imagen radiopaca en proyección del aparato urinario compatible con litiasis en tránsito. Imagen radiopaca de gran tamaño a derecha.

PC: GB 17.000, Crea 1.1.

Orina: Turbia, pH 7,1, abundantes leucocitos en campo.

Agrupación sindromática

Nuestra paciente se presenta con un síndrome doloroso dado por dolor cólico-lumbar izquierdo, de un mes de evolución, intermitente, que se agudiza en las últimas 24 horas, de moderada intensidad, que no calma con AINES, lo cual configura un estado de mal cólico, acompañado de náuseas, vómitos y sudoración, configurando un síndrome neurovegetativo que refleja una elevada intensidad del dolor. Presenta elementos sugestivos de síndrome tóxico-infeccioso, como la sensación febril, constatada en el examen físico por una TAX de 38, elemento primordial

en cuanto al pronóstico de nuestra paciente, ya que refleja una complicación infecciosa. Destacamos que no presenta elementos de Quick SOFA, *score* modelo utilizado para valorar la probabilidad de riesgo de sepsis y muerte, depresión de consciencia, hipotensión y polipnea.

Diagnóstico positivo

Estamos asistiendo a una paciente de 42 años, con diagnóstico de pielonefritis obstructiva litiásica izquierda. Esta se presentó con un cólico nefrítico complicado con fiebre y con antecedentes de relevancia para una litiasis urinaria. Contamos con una tomografía que confirma nuestro diagnóstico positivo. Dicho cuadro comprende una urgencia urológica, dada su potencial gravedad. Asimismo, la paciente presenta un diagnóstico de uropatía obstructiva alta crónica litiásica derecha, que discutiremos más adelante.

Diagnóstico diferencial

Dada la claridad del cuadro clínico actual y los hallazgos imagenológicos, no planteamos diferenciales del positivo.

Diagnóstico epidemiológico

La urolitiasis es la tercera causa de consultas en urología. Se presenta con mayor incidencia entre los 20 y los 50 años, franja etaria en la cual se encuentra nuestra paciente. La prevalencia de urolitiasis varía en relación con los factores geográficos, climáticos, dietéticos, genéticos y étnicos.

Diagnóstico etiopatogénico

La etiología es multifactorial. Son identificados factores que aumentan su incidencia. En esta paciente reconocemos el antecedente personal de cólico nefrítico, sabiendo que el porcentaje de recidiva del episodio en cinco años es del 50 %. La infección del tracto urinario a repetición también se encuentra relacionada con la predisposición a la litogénesis, como veremos más adelante. No contamos con datos sobre antecedentes familiares de enfermedades genéticas, como la hiperoxaluria primaria y la acidosis tubular renal. Será clave para el estudio y el seguimiento de nuestra paciente interrogar sobre la historia familiar, la ingesta hídrica, la dieta, los antecedentes laborales y la actividad física, en vistas a la prevención y la profilaxis.

Formación de cálculos

Los cálculos urinarios son un agregado de policristalinos compuestos de una cantidad variable de cristaloides y una matriz orgánica compuesta de manera primordial por proteínas. La formación de cálculos requiere una orina sobresaturada, lo cual depende del pH urinario, la fuerza iónica y la concentración de solutos.

Existen varios compuestos cuya concentración elevada en orina está fuertemente vinculada a la litogénesis, como el calcio, el oxalato, el ácido úrico, el fosfato y el sodio, y diferentes compuestos protectores, como el citrato, el magnesio y la proteína Tamm-Horsfall. Varios procesos intervienen en la formación de cristales incluidos nucleación, crecimiento y agregación. Este proceso no está del todo aclarado. Se trata de explicar por medio de varias teorías, aún incompletas, como la teoría de la nucleación y la teoría de la baja concentración de inhibidor de cristales, como el magnesio, el citrato y el pirofosfato.

Tipos de cálculos

Litiasis de calcio: Constituyen aproximadamente el 80 % de todos los cálculos y pueden presentarse como oxalato monohidrato o dihidrato y fosfato en sus formas de apatita y brushita. Múltiples situaciones pueden favorecer la formación de estos cálculos, la hipercalciuria, la hiperoxaluria y enfermedades sistémicas, como la acidosis tubular renal, el hiperparatiroidismo primario y el mieloma múltiple. Estos cálculos son radiopacos en la radiografía.

Cálculos de ácido úrico: Son más frecuentes en hombres y en edades más avanzadas. Los factores de riesgo para su desarrollo son el pH urinario ácido —generalmente menor a 5,5—, la hiperuricosuria, la enfermedad de gota, el consumo elevado de proteínas animales y purinas, la disminución del volumen urinario, los síndromes mieloproliferativos, las leucemias, los linfomas, los mielomas, etcétera. Son cálculos radiolúcidos a la radiografía.

Cálculos asociados a infecciones del tránsito urinario: Generalmente de estruvita, están formados por magnesio, amoníaco y fosfato. Son más frecuentes en mujeres y suelen ser recurrentes. A menudo se presentan como coraliformes, adoptan la forma de la pelvis y de los cálices renales, por lo cual podríamos sospecharlas en esta paciente, por sus antecedentes y los hallazgos imagenológicos. Están relacionados con los microorganismos productores de ureasa, la *Proteus*, la *Pseudomona* y la *Klebsiella*. La elevada concentración de amoníaco derivada de estos microorganismos produce un pH urinario alcalino generalmente mayor a 7,2.

Diagnóstico fisiopatológico

El dolor experimentado se debe principalmente a la distensión (generalmente aguda) del sistema colector y al aumento de la contracción del músculo liso del uréter tratando de superar la obstrucción. Esto provoca la distensión y la irritación de las fibras nerviosas tipo A y C de la pared ureteral, conduciendo los impulsos nerviosos a través de los nervios ilioinguinal y rama genital del genitocrural, y produciendo el dolor característico. Dado que esta contracción se produce en ondas, el dolor experimentado también es en períodos. Los mecanismos locales como la inflamación, el edema y la irritación de la mucosa contribuyen a la percepción del dolor en pacientes con cálculos urinarios. Puede ocurrir dolor no cólico causado por la distensión de la cápsula renal. El tamaño de la litiasis no tiene relación con la intensidad de los síntomas.

El síndrome neurovegetativo se explica por la intensidad del dolor. Los dolores de alta intensidad involucran la participación del sistema nervioso autónomo y producen como respuesta los síntomas característicos del síndrome.

La piuria y la fiebre evidencian una complicación infecciosa. La fiebre se explica por la liberación local de pirógenos endógenos y exógenos (IL1, IL6, TNF alfa), que se liberan en general como respuesta a procesos infecciosos. Estos pirógenos actúan a nivel hipotalámico, produciendo una elevación transitoria del punto prefijado del centro termosensible. *Piuria* se define como la presencia de pus en la orina, provocada, en general, por procesos infecciosos.

Diagnóstico bacteriológico

El tratamiento antibiótico empírico está basado en que los principales gérmenes involucrados en las infecciones del tracto urinario son gram negativos, siendo la *E. coli* la más frecuente, hasta en un 80 % de los casos, seguida por la *Klebsiella*, la *Proteus*, la *Enterobacter*, la *Pseudomona* y la *Serratia*. Destacamos que el tratamiento antibiótico no permite la esterilización de los litos, dado que frecuentemente los gérmenes se alojan en su estructura interna, por lo cual su extracción definitiva es fundamental.

Diagnóstico de complicaciones

Nos encontramos frente a una paciente que presenta una complicación de su uropatía obstructiva alta litiásica, de estirpe infecciosa, que le infiere al cuadro una alta gravedad y la necesidad de medidas terapéuticas inmediatas al tomar contacto con ella.

Asociación lesional

Nuestra paciente presenta una litiasis coraliforme incompleta a derecha, lo cual refiere el carácter orgánico de su alta carga litiásica. En general, las litiasis coraliformes se asocian a infecciones del tracto urinario a repetición y son litos que llevan mayor tiempo de consolidación, por lo cual sus componentes pueden ser variados e, incluso, distintos a su litiasis contralateral. Dado que no presenta un carácter obstructivo, su tratamiento se hará en diferido luego de solucionado el cuadro actual, como detallaremos en el tratamiento.

Diagnóstico del estado biológico previo

Estamos ante una paciente joven, de 42 años, sana, en la cual sospechamos un riesgo anestésico-quirúrgico bajo, a evaluar con un colega anestesista.

Paraclínica

Comprenderá la solicitud de estudios imagenológicos, paraclínica humoral y cultivos bacteriológicos.

En cuanto a los estudios imagenológicos, contamos con el par radiológico integrado por la radiografía simple del aparato urinario y la ecografía. La radiografía simple del aparato urinario es un estudio simple, rápido y accesible; nos aporta datos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento; tiene un buen rendimiento para litiasis radiopacas, como las de fosfato de calcio y las de oxalato de calcio. Sin embargo, no permite observar litiasis de ácido úrico, debido a que estas son radiolúcidas. Los cálculos de fosfato-amonio-magnesio y los de cistina son levemente radiopacos. En nuestra paciente ambas litiasis son radiopacas, dato de gran valor en vistas al tratamiento definitivo. La ecografía del aparato urinario es un estudio con una muy alta especificidad y una alta sensibilidad para el diagnóstico de la litiasis renal, disminuyendo considerablemente la sensibilidad y la especificidad en el uréter más distal, sobre todo por la interposición gaseosa. Es rápido, sencillo, inocuo y accesible. En nuestra paciente aportó el diagnóstico positivo, etiológico, evidenciando litiasis ureteral a izquierda y litiasis coraliforme a derecha, con dilatación moderada de cavidades a izquierda. Descartó complicaciones parenquimatosas, como urinoma, y abscesos renales.

La tomografía de abdomen y pelvis sin contraste es el *gold estándar* para el estudio de la patología litiásica. Presenta una alta sensibilidad y especificidad para ubicar litiasis tanto radiolúcidas como radiopacas, aportando el número, el tamaño y la densidad mediante la estimación de unidades de Hounsfield, lo cual

es clave para el tratamiento definitivo de la litiasis. En esta paciente confirmó el diagnóstico etiológico, aportó información sobre la anatomía de la vía excretora, evaluando el diagnóstico de complicaciones como ureterohidronefrosis, nefritis, abscesos o colecciones perirrenales. En esta paciente evidenció una ureterohidronefrosis moderada a izquierda, asociada a una litiasis de 8 mm blanda (por tener una densidad menor a 1.000 UH) 850 UH, a nivel del uréter lumbar. Y a derecha evidenció una litiasis coraliforme incompleta, de alta densidad también. En esta paciente, que presenta una alta carga litiásica, se podría beneficiar de más de un abordaje terapéutico quirúrgico, por lo que solicitaremos la reconstrucción 3D y cortes finos para una mejor evaluación de la anatomía del aparato urinario y las litiasis, así como también el dato de la distancia piedra-piel.

En el pilar microbiológico son fundamentales en esta paciente los cultivos. El urocultivo confirma el germen etiológico y permite ajustar el tratamiento antibiótico dirigido. Se solicitará un urocultivo y un hemocultivo.

Examen de orina: En lo funcional valoraremos el volumen urinario, la densidad y el pH. En este caso, el pH urinario es básico, lo que puede corresponder a litiasis de fosfato de calcio o de fosfato de amonio y magnesio. También nos aportó elementos de inflamación e infección, como la presencia de piuria. Atenderemos elementos de lesión, como la proteinuria, para descartar la presencia de una macro o microhematuria.

En el pilar humoral, solicitaremos un hemograma y se valorarán las tres series. Tiene principal importancia la serie blanca, en la que se buscan elementos orientadores a infección, nuestra paciente presenta leucocitos de 17.000. Las alteraciones en la serie plaquetaria importan como elemento de sepsis. Serie roja descartando alteraciones.

Función renal: Creatininemia y azoemia, evaluando eventual repercusión en la función secundaria a obstrucción. Nuestra paciente presenta una función renal normal de 1,1, aunque sabemos que la creatininemia subestima la función renal, por lo cual, para una valoración fehaciente, debería solicitarse un *clearance* de creatininemia.

Ionograma con calcio: Descartando posibles disonías secundarios a vómitos, depleción de líquidos o insuficiencia renal.

Función y enzimograma hepático: Para evaluar parámetros de sepsis.

Crisis: Buscando alteraciones por sepsis y en vistas al tratamiento.

Para completar la valoración general: Glicemia, RxTx, ECG y eventual consulta con cardiólogo. VIH. Consentimiento informado.

Tratamiento

Nos encontramos asistiendo a una paciente joven, portadora de litiasis urinaria bilateral, que se presenta con un cuadro compatible con una pielonefritis obstructiva izquierda. Las medidas iniciales de tratamiento y diagnóstico se realizarán en paralelo, dada la potencial gravedad del cuadro. En la emergencia indicaremos colocación de VVP, control de signos vitales, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial y temperatura axilar. Suspensión de la vía oral. Iniciaremos analgesia escalonada con ketoprofeno 100 mg IV cada ocho horas.

Los AINES son preferidos por su poder antiinflamatorio complementario y por su inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que disminuye el flujo sanguíneo renal y, consecuentemente, la presión intrarrenal, tratando la causa fisiopatológica del dolor. Si nuestra paciente persiste con dolor, indicaremos tramadol 100 mg IV, acompañado de metoclopramida 10 mg. Indicaremos antitérmicos, dipirona 1 g IV cada ocho horas, que también serán beneficiosos, por su poder analgésico.

Iniciaremos un tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2 g por día por vía intravenosa hasta 48 horas sin fiebre. Se ajustará según urocultivo, hemocultivo y evolución. Si la fiebre persiste pasadas las 72 horas, debemos plantear el fracaso del tratamiento antibiótico y la aparición de potenciales complicaciones, como un absceso renal.

Nuestra paciente presenta la indicación de derivación urinaria de urgencia izquierda, dada la potencial gravedad del cuadro infeccioso, además de factores agravantes, como la litiasis bilateral y el mal manejo analgésico del dolor. La derivación urinaria tiene como objetivo disminuir las presiones intrarrenales, aliviar el dolor y restaurar el adecuado flujo sanguíneo renal para una correcta penetrancia antibiótica, además de preparar la vía urinaria para el tratamiento definitivo. Puede realizarse mediante la colocación de nefrostomía percutánea o un cateterismo endoureteral con catéter doble jota.

No existen estudios sobre cuál es la mejor forma de desobstrucción. En las guías europeas de 2020 ambas son recomendadas por igual, con nivel de evidencia 1b. El catéter doble jota es una sonda flexible de fino calibre, fenestrada, que se coloca por abordaje endourológico retrógrado. Permite el pasaje de orina del riñón a la vejiga en un uréter obstruido. Es un procedimiento menos invasivo que la nefrostomía y aporta un mayor confort al paciente, evitando el uso de la bolsa colectora externa. La nefrostomía es una sonda que se coloca por la vía percutánea, conectada a una bolsa colectora externa que permite derivar el drenaje urinario de forma externa. De este modo, podemos objetivar indirectamente la función

renal cuantificando la diéresis de la unidad renal y obtener una muestra para el cultivo de orina directo de la vía excretora.

En nuestra paciente, joven, activa, quien posiblemente a izquierda sea candidata a un tratamiento endourológico de la litiasis de uréter lumbar, indicaremos la colocación del catéter doble jota. Se coloca mediante la técnica endoscópica transuretral retrógrada, asistida por la fluoroscopia con rayos X. Uno de los extremos se sitúa en la pelvis renal y el otro en la vejiga. Su colocación puede ser con anestesia general o regional. Como complicaciones del procedimiento se destacan la perforación ureteral o de la pelvis renal, el drenaje insuficiente de la obstrucción y la sepsis. Se deberá realizar Rx de AUS luego de la colocación para controlar el posicionamiento del catéter. Si por alguna razón no pudiera realizarse la colocación del CDJ, se explicará a la paciente que se optará por colocar la nefrostomía percutánea en el mismo acto.

De presentar una buena evolución, se continuará el tratamiento antibiótico por 21 días por la vía oral y, pasado el cuadro infeccioso, se resolverá de forma definitiva la litiasis, no antes de las 2-4 semanas siguientes. Si pasadas las 24-48 horas de tratamiento inicial la paciente no presenta una buena evolución clínica ni paraclínica, deberemos sospechar la presencia de complicaciones, por lo cual solicitaremos una nueva imagenología, en búsqueda de eventuales complicaciones, como puede ser un absceso renal o microabscesos. En el caso de asociar la sepsis con el *shock* refractario, se realizará una nefrectomía de urgencia.

En cuanto al tratamiento definitivo, hay varias opciones. En primer lugar, se abordará la litiasis obstructiva a izquierda. Para las litiasis de uréter proximal, las opciones son la litotricia extracorpórea por ondas de choque o la litotricia endourológica. La litotricia extracorpórea es el tratamiento más utilizado en nuestro medio, por ser un método no invasivo que puede realizarse de forma ambulatoria. El litotritor consiste en una fuente de energía que genera ondas de choque, las cuales producen la fragmentación de los cálculos. Dado que nuestra paciente presenta una litiasis radiopaca, blanda, podría ser una buena alternativa. Las contraindicaciones son: embarazadas, el aneurisma de aorta abdominal con riesgo de ruptura, coagulopatías o tratamientos hemorrágicos incorregibles, alteraciones del aparato urinario que imposibiliten la eliminación de fragmentos, como el riñón en herradura y las estenosis externas. Son factores desfavorables para la LEOC la distancia piedra-piel mayor a 10 cm y la litiasis con densidad mayor a 1.000 UH para las litiasis ureterales. Para las litiasis renales la presencia de un cuello califal angosto y el ángulo infundíbulo-piélico agudo puede dificultar la excreción de fragmentos. La complicación más frecuente es la hematuria. Otras posibles

complicaciones son los hematomas subcapsulares e intrarrenales. Es sugerida la realización de un control ecográfico previo y posterior al procedimiento.

La litotricia endourológica mediante la ureterorenoscopia es una técnica de elección para cálculos que se ubiquen en un uréter medio o distal, con cifras de resolución libres de cálculos superiores a los de la LEOC. Los cálculos que miden menos de 6 mm pueden ser retirados intactos con pinzas o canastas. De ser necesaria la fragmentación, se pueden utilizar diferentes fuentes de energía, como el láser de Holmium, considerado el estándar, por su fiabilidad, su seguridad y su eficacia, logrando tasas próximas al 100 % para la fragmentación de la litiasis ureteral. Otras fuentes de energía son la litotricia neumática, la ultrasónica (no recomendada en el uréter) y la mecánica. Las complicaciones asociadas son las lesiones de la mucosa ureteral, la perforación y la avulsión del uréter.

En cuanto a la litiasis coraliforme, las opciones terapéuticas son la litotricia percutánea, la endourológica con instrumento flexible, la LEOC si la litiasis es menor a 2 cm y hasta la cirugía abierta. La nefrolitotomía percutánea es una técnica que consiste en el abordaje de la litiasis renal, su fragmentación endoscópica y su extracción por la vía percutánea. Es el tratamiento de elección para los cálculos grandes (mayores a 2 cm), los que resisten la LEOC, los cálculos caliciales selectos del polo inferior con un infundíbulo estrecho y largo, y un ángulo infundíbulo pélvico agudo. Consideramos que será el de elección en esta litiasis coraliforme.

Seguimiento y profilaxis: Es importante saber que la recurrencia de litiasis es cercana al 50 % en cinco años. La profilaxis para todo paciente es la identificación y la modificación de los factores de riesgo que presente. Recomendaremos una ingesta de líquidos de 2 l o más por día, una correcta dieta baja en grasa y en proteínas de origen animal y purinas, la disminución de la ingesta de sal a menos de 3 g por día, el aumento de la ingesta de cítricos y de fibra alimentaria, y la recomendación del ejercicio físico.

En esta paciente debemos realizar una evaluación dietética y metabólica ampliada, dada su alta carga litiásica y su alto riesgo, con el objetivo de determinar los defectos fisiológicos que condicionan el riesgo de litiasis, para así tratarlo adecuadamente y cambiar la historia natural de la enfermedad. El estudio metabólico completo debe realizarse al menos cuatro semanas después de pasado el episodio agudo o luego de extraída la litiasis, en ausencia de ITU concomitante y en ausencia de una obstrucción urinaria. Este incluye un estudio metabólico y cristalográfico del cálculo extraído, un análisis sanguíneo con creatininemia, un ionograma con calcemia y fosfemia, uricemia, gasometría venosa y hormona paratiroidea, y un examen de orina completo con pH, cristaluria y urocultivo si está

indicado. Se debe realizar un análisis de orina en 24 horas, que deberá posponerse hasta cuatro semanas de eliminado el cálculo. Se determinará el volumen urinario, la creatininemia, el calcio, el oxalato, el citrato, el urato, el magnesio, el fosfato, el sodio, el potasio, la cistinuria y el amonio.

Una vez obtenidos los resultados del laboratorio de la composición del cálculo y los resultados del estudio metabólico de la paciente, se podrán plantear diferentes tratamientos, con el fin de prevenir la litogénesis. Este abordaje será multidisciplinario, con la participación de un nutricionista, un nefrólogo y un urólogo. Los inhibidores de la ureasa, como el ácido acetohidroxámico, son útiles como tratamiento coadyuvante en infecciones que desdobl原因an la urea relacionadas con cálculos de estruvita. Inhiben de forma reversible la ureasa bacteriana, reduciendo las concentraciones de amoníaco urinario y, por lo tanto, acidificando la orina. Sirven mejor como profilaxis luego de la eliminación del cálculo destruido. Requieren cierta función renal para alcanzar concentraciones adecuadas en la orina.

En suma

Hemos analizado a una paciente joven, de sexo femenino, a quien le diagnosticamos pielonefritis litiasica izquierda. Destacamos que se trata de una urgencia urológica y, en ese sentido, instauraremos medidas terapéuticas a la brevedad, con antibioticoterapia empírica a corregir, con urocultivo y derivación urinaria de urgencia. Optamos por la colocación de un catéter doble jota y, una vez superado el episodio infeccioso, la resolución endourológica de la litiasis. En diferido se realizará una litotricia percutánea a derecha. El pronóstico dependerá del seguimiento, la evaluación metabólica y el tratamiento higiénico, dietético y metabólico acorde.

Bibliografía

- Dean Assimos, Md; Amy Krambeck, Md; Nicole L. Miller, Md, Et Al, (2016), Surgical Management Of Stones: American Urological Association/ Endourological Society Guideline, American Urological Association (Aua) Endourological Society Guideline.
- C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos (Vice-Chair), K. Thomas, (2020), Eau Guidelines On Urolithiasis, European Association Of Urology. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/eau-guidelines-on-urolithiasis-2020v5.pdf>

4

Cáncer de testículo

Autor: Dra. Lucía Ventura

Corrector: Profesor agregado Dr. Edward Eguiluz

21 años, sexo masculino.

Comienza hace un mes con aumento del tamaño testicular y dolor leve, consulta en emergencia, se indica azitromicina 1,5 g dosis única, hielo y reposo. Reconsulta en tres semanas por persistir con aumento testicular y leve dolor continuo gravativo.

Examen físico: Buen estado general, piel y mucosas normocoloreadas, sin otras tumoraciones en el examen general.

Examen genital: Testículo izquierdo de características normales, cordón espermático normal, testículo derecho aumentado de tamaño, de unos 4 cm y consistencia pétreo globalmente. Se solicita ecografía escrotal, la cual informa una tumoración sólida y heterogénea que sustituye todo el testículo. Esto confirma el tumor de testículo.

MT preoperatorios: AFP 800 ng/ml, BHcG 400 mUI/ml, LDH 980 U/l.

TC Tx-abd-pelvis: Tórax normal, tumoración retroperitoneal latero-cava derecha de 3 cm por debajo del pedículo renal. Se realiza orquiectomía radical derecha.

AP: Tumor germinal compuesto por carcinoma embrionario 60 %, saco vitelino 30 % y teratoma 10 %.

MT posoperatorios: AFP 5 ng/ml, BHcG indetectable, LDH 250 U/l.

Espermograma: Oligoteratozoospermia moderada según criterios OMS.

Agrupación sindrómica

La historia de nuestro paciente se centra en un síndrome tumoral dado por una tumoración a nivel de testículo derecho sólido, acompañado de síndrome doloroso. Por la negativa no se presenta con elementos de síndrome toxiinfeccioso o repercusión general.

Diagnóstico positivo

Estamos ante un paciente de sexo masculino de 21 años, en quien diagnosticamos un cáncer de testículo derecho no seminomatoso. Lo sospechamos clínicamente por el síndrome tumoral ya analizado, nos apoyamos en los marcadores tumorales y lo confirmamos con la anatomía patológica. Entidad de diagnóstico clínico, imagenológico, humoral y confirmación anatomopatológica.

Diagnóstico diferencial

No planteamos, dado que ya contamos con la confirmación anatomopatológica.

Clínica

Nuestro paciente se presenta con un síndrome doloroso. El 10 % de los cánceres de testículo se pueden presentar con dolor. Este se puede deber a una reacción peritumoral, una hemorragia o una isquemia. Aproximadamente un 10 % de los cánceres de testículo se presentan con máscara inflamatoria, pudiendo llevar a confundir el diagnóstico, como sucedió en la primera consulta de nuestro paciente, en la que se interpretó como una orquiepididimitis, por lo que siempre debemos tomar en cuenta esta presentación.

Diagnóstico etiológico

Se describen dos teorías para el desarrollo de cáncer de testículo: una se relaciona con un desarrollo anómalo de las espermatogonias fetales y la otra se basa en la delección del brazo corto a nivel del cromosoma 12, encontradas principalmente en aquellos tumores de células germinales no seminomatosos. Se describen factores predisponentes para el desarrollo de cáncer de testículo. En nuestro paciente no encontramos ninguno de ellos. Entre estos, encontramos el síndrome de disgenesia testicular —que incluye atrofia testicular, hipospadias, criptorquidia, subfertilidad— y el antecedente familiar o personal de cáncer de testículo.

Diagnóstico anatomopatológico

El cáncer de testículo es generalmente primario. En raras ocasiones puede ser secundario a leucemia o linfoma. Se divide según su origen histológico en tumores de células germinales, que representan el 90-95 %, teniendo estos como precursora la neoplasia *in situ*, excepto el seminoma espermatocítico; el restante 10 % corresponde a tumores de células no germinales.

Con fines prácticos, pronósticos y terapéuticos, los tumores de células germinales se subdividen en tumores seminomatosos y tumores no seminomatosos. Estos tienen como precursora la neoplasia *in situ* y corresponden, según la nueva clasificación, a los tipos 2. Los tumores no seminomatosos representan el 40 % de los tumores de células germinales. Es el caso de nuestro paciente. Dentro de este grupo encontramos el carcinoma embrionario, el saco vitelino, el coriocarcinoma y el teratoma. Este último se caracteriza por ser quimo y radiorresistente. Si bien se describía que la presencia de carcinoma embrionario era un elemento de mal pronóstico y era tomado en cuenta para la decisión terapéutica, se ha visto que su porcentaje se relaciona con la probabilidad de invasión linfovascular. Hoy en día el factor de riesgo más importante en los tumores no seminomatosos tanto para recidiva local como para la presencia de enfermedad metastásica es la evidencia de invasión linfovascular en la pieza. Este elemento es muy importante para definir la conducta terapéutica en estadio I, que no es el caso en nuestro paciente.

Diagnóstico de complicaciones

Nuestro paciente se presenta con un síndrome doloroso, como ya lo mencionamos en la agrupación sindrómica, y este puede deberse a una hemorragia o una necrosis tumoral.

Diagnóstico epidemiológico

El cáncer de testículo corresponde al 1 % de las neoplasias del hombre, pero representa la neoplasia sólida más frecuente en hombres de entre 15 y 35 años, una edad media al diagnóstico de 33 años. Nuestro paciente se encuentra en este rango etario. En Uruguay la incidencia es de 7,3 cada 100.000 habitantes, siendo el décimo en incidencia, con una mortalidad menor al 1 %.

Diagnóstico de extensión lesional y estadificación

El cáncer de testículo se disemina por contigüidad, existiendo hasta en un 15 % de los casos compromiso local. Su principal vía de diseminación es la linfática, siendo los ganglios retroperitoneales los que se afectan inicialmente, como evidenciamos en nuestro caso. La diseminación linfática depende del drenaje de cada testículo, siendo a derecha los ganglios precavos y laterocavos y a izquierda paraaórticos e intercavaoárticos. La diseminación es escalonada. Son poco frecuentes las metástasis ganglionares en otros sitios sin la evidencia de ganglios retroperitoneales.

De igual manera, sucede con las metástasis hematógenas: no son frecuentes sin la evidencia de una enfermedad ganglionar. Haciendo referencia a esto último, las metástasis hematógenas solas se ven en menos del 5 % y principalmente con el subtipo histológico de coriocarcinoma.

Para la estadificación se utiliza el sistema TNM, en el cual se incluyen los marcadores tumorales posorquiectomía. En cuanto a la estadificación de nuestro paciente, el informe de anatomía patológica no describe elementos a nivel local, por lo que lo catalogamos como Tx. La evidencia de tumoración retroperitoneal de 3 cm coloca a nuestro paciente en un N2, dada la ausencia de enfermedad a distancia M0. Nuestro paciente presenta marcadores tumorales posorquiectomía negativos. En suma, estamos ante un TxN2M0S0, por lo tanto, estadio lib.

Dado que estamos frente a una enfermedad metastásica ganglionar, debemos asignar a nuestro paciente a un grupo pronóstico según IGCCCG, que clasifica los tumores no seminomatosos en bajo, intermedio y pobre. Nuestro paciente se encuentra dentro del grupo de buen pronóstico, representando un 56 % de los casos. Los elementos para catalogar a nuestro paciente como buen pronóstico son la presencia de primario testicular, no metástasis viscerales y marcadores negativos.

Diagnóstico de asociación lesional

Nuestro paciente no presenta una patología quirúrgica o urológica asociada.

Estado biológico previo

Paciente de sexo masculino, de 21 años, sano, que no presenta un aumento del riesgo anestésico-quirúrgico.

Paraclínica

Ya contamos con la paraclínica, que nos permitió realizar nuestro diagnóstico y la estadificación, y asignarlo a un grupo pronóstico. Valoraremos la solicitud de paraclínica, en vistas a la continuación del tratamiento posorquiectomía. Contamos con marcadores tumorales, tomografía computada y espermograma, que analizaremos a continuación. Luego discutiremos estudios que no contamos.

Los marcadores tumorales representan uno de los pilares en el diagnóstico de cáncer de testículo. Presentan valor estadificador, pronóstico, terapéutico y tienen un rol muy importante en el seguimiento. Existen marcadores moleculares, citogenéticos y proteicos.

En nuestro paciente contamos con valores pre y posorquiectomía, que nos permiten compararlos y evaluar su descenso, ya que la persistencia de estos nos podría hacer sospechar de una enfermedad metastásica o, ante la ausencia de esta, evaluar cuidadosamente el testículo contralateral.

Dentro de los marcadores encontramos la beta-hCG secretada por las células del sincitiotrofoblasto se eleva en un 40-60 % de los tumores no seminomatosos. Su vida media es de 1,5 a tres días. Se eleva en el carcinoma embrionario y en el coriocarcinoma. Puede presentar falsos positivos en fumadores de marihuana, anticuerpos antihemofílicos, tumores neuroendocrinos. La alfafetoproteína es secretada por células del saco vitelino. Su vida media es de cinco a siete días. No se eleva en los tumores seminomatosos. Se secreta por los tumores del saco vitelino. Las hepatopatías, la cirrosis, el abuso de drogas y otras neoplasias pueden elevarlo, siendo estos falsos positivos. La LDH es el marcador menos sensible y específico para el cáncer de testículo. Su elevación traduce daño tisular y podría indicar mayor potencial metastásico, ya que su elevación se relaciona con el tamaño y el volumen tumoral. Su vida media es de 24 horas. Es importante conocer las vidas medias de estos marcadores, ya que se debe esperar para solicitarlos posorquiectomía.

Está siendo evaluado un nuevo biomarcador, no disponible aún: el micro ARN 37-1. Este ha demostrado en ensayos clínicos una sensibilidad y especificidad mayor al 90 %. Incluso su sensibilidad es mayor que la de los marcadores clásicos combinados. Se expresa en todos los estadios y es mayor en estadios avanzados. Como ventaja, parece expresarse en teratoma en estadios avanzados y en tumores seminomatosos, pudiendo ser una herramienta útil para el seguimiento para después definir conducta en estos pacientes. Las guías europeas aún no lo incluyen en su algoritmo diagnóstico, dado que su aplicabilidad clínica está siendo evaluada.

En cuanto a la ecografía de bolsas, en nuestro paciente nos confirmó el diagnóstico y evaluó sus características. Es un estudio accesible e inócuo, pero, como desventaja, es técnico-dependiente. También será de utilidad para la valoración y el seguimiento del testículo contralateral.

La tomografía computada permite evaluar la enfermedad ganglionar y metastásica, como evidenció en nuestro paciente una tumoración retroperitoneal de 3 cm, y estadificarlo como un N2.

Se discute la solicitud de cortes de tórax. Algunas guías sugieren solicitar cortes de abdomen y pelvis; en el caso de evidenciar elementos patológicos, incluir en estos cortes de tórax, y en el caso de presentar un retroperitoneo normal, se

complementaría con una radiografía de tórax. Otras guías, como las europeas, sugieren con evidencia fuerte la solicitud de cortes de tórax siempre, dado que luego del retroperitoneo el sitio de la metástasis es pulmonar.

El espermograma de nuestro paciente se encuentra alterado. Dicha alteración podría estar implicada en la patogénesis del cáncer testicular. Frecuentemente se evidencian alteraciones espermáticas o la disfunción de las células de Leydig en pacientes con cáncer de testículo previo a la orquiectomía. Hasta un 24 % se pueden presentar con azoospermia y hasta un 50 % con oligozoospermia, como es el caso de nuestro paciente.

Es importante recordar que el tratamiento en el cáncer de testículo, incluida la orquiectomía, podría presentar un impacto negativo en la fertilidad, por lo que es muy importante ofrecer la criopreservación y que esta sea realizada pretratamiento, incluso previo a la orquiectomía, ya que estaríamos maximizando la probabilidad de fertilidad de nuestro paciente y disminuyendo el riesgo de un testículo remanente no funcionante poscirugía. Si no se realiza previo a la cirugía, debe realizarse previo a cualquier tratamiento adyuvante.

En cuanto a otros estudios, no le solicitaremos la resonancia magnética a nuestro paciente, pues su utilidad a nivel local es ante dudas diagnósticas y tumores intra o extratesticulares y para estadificar a distancia cuando la tomografía se encuentra contraindicada.

El PET/TC no presenta indicación en nuestro paciente. Su utilidad estaría en tumores seminomatosos con masa residual o en aquellos tumores seminomatosos metastásicos de buen pronóstico en quienes se planea desintensificar el tratamiento, pero este no es el objetivo de nuestro encare.

Dado que estamos ante un paciente joven y sano, no requerirá paraclínica para la valoración preoperatoria.

Solicitaremos el consentimiento informado y en la evolución la consulta con salud mental, dado el impacto que podría tener la orquiectomía en la masculinidad.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de testículo debe llevarse a cabo en un equipo multidisciplinario en conjunto con oncólogos. Las opciones terapéuticas se basan en el subtipo histológico, el estadio tumoral y el valor de los marcadores tumorales.

El tratamiento del tumor primario en nuestro paciente es la orquiectomía radical derecha, que ya se realizó. Esta consta de la exéresis del testículo afectado, el

epidídimo, el ligado y la sección del cordón espermático a nivel del orificio inguinal profundo. El abordaje será inguinal abierto. De esta forma estaríamos evitando alterar las vías del drenaje linfático y el riesgo de siembra. Se envía pieza a anatomía patológica para obtener un pT final.

Se podrá ofrecer la colocación de una prótesis testicular en el mismo acto quirúrgico si el paciente lo desea, sin aumentar el riesgo de infección. Como ya mencionamos, la continuación del tratamiento dependerá de la histología, los marcadores y el estadio. Estamos frente a un estadio IIb de un tumor no seminomatoso. Las opciones terapéuticas para este estadio son el tratamiento adyuvante con quimioterapia y la cirugía mediante linfadenectomía retroperitoneal primaria con intensiones pretendidamente curativas. La quimioterapia se recomienda en tres ciclos con bleomicina, etopósido y cisplatino (PEB) y en aquellos pacientes con contraindicaciones para la bleomicina, como insuficiencia renal o patología respiratoria, se indican cuatro ciclos con etopósido y cisplatino. Estas son las opciones de quimioterapia de primera línea recomendadas por las guías. No presenta gran toxicidad a nivel de la fertilidad y más del 70 % recupera la espermatogénesis en los primeros dos años.

La otra opción terapéutica es la linfadenectomía retroperitoneal primaria (LDNR-PP), que implica la resección del tejido ganglionar desde el hilio renal, incluyendo los ganglios suprahiliares, hasta la bifurcación de las ilíacas, no resecando a nivel interiliacos, disminuyendo el riesgo de lesión del plexo hipogástrico. Como límites laterales, los uréteres. Se deberá realizar con preservación nerviosa, preservando las raíces simpáticas, dado que la afectación de estas podrían generar trastornos en la eyaculación, como aneyaculación o eyaculación retrógrada, ya que las fibras simpáticas inervan el cuello vesical, pudiendo estos trastornos resultar en infertilidad. Se puede realizar por abordaje abierto o mínimamente invasivo laparoscópico o robótico.

Luego de analizadas estas dos opciones terapéuticas, le ofreceremos la cirugía a nuestro paciente, ya que en la pieza del tumor primario se evidencia un teratoma y la probabilidad de teratoma en el retroperitoneo es de aproximadamente un 40 % cuando está presente en el primario. También debemos tomar en cuenta que este subtipo histológico es quimio y radiorresistente y que no eleva los marcadores tumorales. Le ofreceremos la cirugía con preservación nerviosa y por un abordaje mínimamente invasivo, reduciendo el requerimiento de analgésicos y estadía hospitalaria. Algunos textos proponen la realización del abordaje abierto convencional como la mejor forma de realizar la linfadenectomía, argumentando la ventaja de resecar el mayor número de ganglios. Por otro lado, con la experiencia necesaria y en centros de referencia, el abordaje mínimamente invasivo alcanza resultados similares.

En cuanto al procedimiento, colocamos al paciente en posición decúbito dorsal lateralizado a izquierda y miembros inferiores descendidos. El primer trócar lo colocamos bajo visión directa a nivel pararectal derecho, en la línea umbilical. Realizamos el neumoperitoneo y posteriormente colocamos el resto de los trócares bajo visión: uno de 5 mm a nivel subcostal en la línea mamaria, otro de 10 mm en la unión de la línea umbilical y axilar anterior, y otro de 5-12 mm en la fosa ilíaca derecha. En primer lugar, realizamos una apertura amplia del retroperitoneo en el espacio laterocólico a nivel de la fascia de Toldt. A nivel craneal, realizamos la maniobra de Kocher sobre el duodeno, exponiendo claramente la superficie de la vena cava inferior. Es importante la disección amplia del intestino y un descenso correcto de este para la buena exposición de los grandes vasos retroperitoneales. Luego se procede a identificar la masa retroperitoneal. La disección debe ser muy cuidadosa, por el riesgo de lesión vascular, tanto de la vena cava o aorta como de la posible vascularización neoformada. Nuestro límite superior en la disección es el pedículo renal, prologándola hasta la bifurcación de las ilíacas primitivas, realizando el clipado y la sección de pequeños vasos venosos que vascularizan la cadena ganglionar interaortocava. Se coloca la pieza en una bolsa de extracción, colocada a nivel del trócar de la fosa ilíaca derecha, retirándola por dicha incisión. Se retiran trócares y se evacua el neumoperitoneo.

Cierre parietal

Luego de realizado el procedimiento con el informe de anatomía patológica, realizaremos un pTNM final. El resultado anatomopatológico final de la LDNRPP condicionará la continuidad de nuestro tratamiento, ya que, de presentar un tumor viable, podría ser indicación de quimioterapia adyuvante, y, en el caso de que se informe solamente un teratoma, el paciente debería vigilarse.

Seguimiento y profilaxis

El seguimiento se realizará en policlínica. Las recidivas en los tumores no seminomatosos ocurren generalmente en los primeros dos años, por lo que en este período el paciente se realizará un seguimiento estricto. Se solicitarán marcadores tumorales cada tres meses el primer año, cada seis meses el segundo año y luego anual hasta los cinco años. En nuestro paciente, ante una elevación de los marcadores tumorales en el seguimiento, sospecharemos de recaída, dado que presentó marcadores positivos en el diagnóstico.

La imagenología se realizará cada seis meses los primeros dos años y luego se revalorará y se podrá seguir con la radiografía de tórax. Al haber realizado LD-NRPP, se podrá disminuir la irradiación con tomografía, ya que más del 60 % de los casos recaerían en el retroperitoneo. De haber realizado una LDNRPP óptima, la probabilidad de recaída en el retroperitoneo es baja. Será muy importante el autoexamen del testículo contralateral.

Pronóstico

Inmediato: Bueno. La cirugía presenta una morbilidad menor al 1 %.

Alejado: Sobrevida a cinco años en tumores no seminomatosos estadio II b en aproximadamente el 80 %.

Funcional: Dependerá de si se logró la preservación nerviosa, preservando la eyaculación del paciente y no impactando en la fertilidad.

En suma

Paciente, de sexo masculino, de 21 años. Sano, sin hijos. En quien se realiza diagnóstico de cáncer de testículo derecho no seminomatoso TxN2M0S0 estadio IIB. Se discute la paraclínica, se ofrece la criopreservación. Se discuten opciones terapéuticas posorquiectomía con intenciones pretendidamente curativas. Se ofrece la linfadenectomía retroperitoneal primaria por vía laparoscópica con preservación nerviosa. el seguimiento, el pronóstico y la profilaxis.

Bibliografía

- Nicolai, N., et al. Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. J Urol, 2018. 199: 741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964782>
- Laguna MP, Albers P, Algaba F, et al. EAU Guidelines on testicular cancer EAU guidelines 2020. Available at <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer>. Accessed January 25, 2022.

Sexo masculino, 48 años,
procedente de Montevideo,
trabajador de la construcción.

MC: Enviado desde policlínica por hallazgo ecográfico.

EA: Paciente actualmente asintomático, sin signos ni síntomas de la esfera urológica. Ecografía realizada en contexto de lumbalgia de larga data.

EF: Normolíneo, examen físico normal.

AF: Madre fallecida de cáncer renal.

AP: Tabaquista, sin otros antecedentes personales a destacar.

Ecografía del aparato urinario: Riñón derecho, lesión sólida de 26 mm a nivel de valva anterior de polo superior. Riñón izquierdo sin elementos patológicos a destacar. Resto s/p.

Agrupación sindromática

Nuestro paciente se encuentra asintomático, por lo cual hacemos diagnóstico de incidentaloma renal, es decir, un hallazgo imagenológico. Por la negativa, destacamos la ausencia de un síndrome tumoral a la palpación, la ausencia de un síndrome doloroso, así como la ausencia de hematuria y del síndrome paraneoplásico, todos elementos que no esperaríamos encontrar, dadas las características del tumor en la ecografía.

Diagnóstico positivo

Por estar frente a un paciente de sexo masculino, de 48 años, que se presenta con un hallazgo ecográfico de una tumoración sólida a nivel del riñón derecho, realizamos un diagnóstico clínico presuntivo de un carcinoma de células renales.

Sabemos que el diagnóstico es de presunción clínica e imagenológica y de certificación anatomopatológica. Destacamos que el 80-85 % de los tumores renales sólidos son malignos; de ahí la importancia de nuestro planteo diagnóstico.

Diagnósticos diferenciales

Planteamos diagnósticos diferenciales con otras tumoraciones sólidas renales benignas, como el oncocitoma y, más alejadamente, el angiomiolipoma. Con respecto al oncocitoma, destacamos que presenta una incidencia cercana al 10 % y que esta aumenta al 18 % frente a tumoraciones menores a 4 cm. Las técnicas imagenológicas no son buenas herramientas para diferenciarlos, por lo que su certificación es histopatológica. El angiomiolipoma habitualmente presenta un alto contenido de tejido adiposo, que la imagenología logra diferenciar.

Diagnóstico etiopatogénico

Este es aún desconocido, pero se reconocen sus factores de riesgo. En el caso de nuestro paciente, se reconocen el antecedente familiar de primer grado, el cual aumenta el riesgo considerablemente, y el tabaquismo, el cual es tiempo y dosis-dependiente. Otro factor no presente en nuestro paciente es la hipertensión arterial, la cual aumenta el riesgo un 60 %. La obesidad, el sedentarismo, las dietas ricas en grasas y el IMC presentan una asociación, destacando que se ha visto un aumento de un 35 % del riesgo por cada cinco puntos de aumento en el IMC. La exposición laboral y ambiental a aminas e hidrocarburos, así como a agrotóxicos, también es considerada un factor de riesgo.

En cuanto a la base genética, se ha visto una alteración en el brazo corto del cromosoma 3, lo que genera una pérdida de genes supresores tumorales, como el gen VHL. Esta supresión genera un aumento de factores inducidos por hipoxia, provocando un aumento en la expresión de factores de crecimiento vascular endotelial, lo que explica la gran vascularización de estos tumores. Como vemos, estos tumores cuentan con una importante base genética, por lo que el análisis de un panel genético en la búsqueda de estas alteraciones en nuestro paciente (teniendo en cuenta que estamos frente a un paciente joven, con antecedentes familiares) puede ser una herramienta útil, que, además, puede ayudar no solo a nuestro paciente, sino también a familiares de primer grado, como hijos y hermanos.

Diagnóstico epidemiológico

Ocupan el tercer lugar de los tumores urológicos en incidencia, luego de los tumores de próstata y vejiga. En Uruguay ocupan el quinto lugar en incidencia y el sexto en mortalidad. El pico de incidencia se produce en la sexta década de la vida y son más frecuentes en hombres que en mujeres, en una relación de 1,5-2: 1. La forma de presentación habitual es la incidental (como en el caso de nuestro paciente), aproximadamente el 60 % de los casos, destacando que más de la mitad de estos serán localizados. De los tumores sintomáticos, un 60 % se presentarán con hematuria y solo un 10 % presentarán la tríada clásica de hematuria, dolor y palpación de la tumoración.

Diagnóstico anatomopatológico

Dado que no contamos con una certificación anatomopatológica de la lesión de nuestro paciente, no podemos realizar un comentario referido a este, por lo que mencionaremos generalidades sobre el tema.

El 90-95 % de los tumores de riñón son esporádicos primarios. La mayoría presenta un crecimiento lento, aunque algunas variantes más agresivas presentan un crecimiento más rápido. El restante 5 % se encuentra asociado a variantes hereditarias, donde se destaca la enfermedad de Von Hippel Lindeau (VHL), asociada a tumores bilaterales, múltiples en pacientes jóvenes. Los tumores de riñón abarcan un amplio espectro histológico, en el que se destacan la variedad de células claras, la papilar y la cromófoba, representando estas tres el 85 % de los tumores malignos, mientras el restante 15 % se encuentra asociado a otras variantes menos frecuentes, como la no clasificable. Macroscópicamente, la variante de células claras presenta un aspecto amarillento, que puede alternar áreas de hemorragia y necrosis, siendo la de mayor incidencia, pero la de peor pronóstico frente a las variantes papilar y cromófoba, mientras que esta última es la de menor incidencia de las tres, pero la de mejor pronóstico.

Con respecto al grado histológico, en el 2014 la ISUP reemplazó la clasificación de Furhman por una de cuatro grupos, de acuerdo con las características nucleolares y la presencia o no de diferenciación sarcomatoide, ya que se observó cierta subestadificación con la antigua clasificación. Destacamos que el grado de Furhman es el patrón pronóstico independiente que se asocia a la sobrevida global de los pacientes: a mayor Furhman, menor sobrevida global.

Diagnóstico de extensión y estadificación lesional

Para estadificar estos tumores utilizamos el TNM. En el caso de nuestro paciente, lo podemos estadificar como un T1a Nx Mx, dado que no contamos con toda la paraclínica estadificadora. Los tumores T1 corresponden a aquellos tumores menores de 7 cm, limitados al riñón. Se subdividen en T1a —los menores o iguales a 4 cm— y T1b —los que se encuentran entre 4 y 7 cm—. Los T2 son los mayores a 7 confinados al riñón; los T3, aquellos que invaden las estructuras vasculares y el tejido perirrenal, y los T4, aquellos que comprometen más allá de la fascia de Gerota. En cuanto a la afectación metastásica, los sitios más frecuentes son el pulmón, el hueso, el hígado, los suprarrenales, el encéfalo. Destacamos que las metástasis pulmonares son las de mejor pronóstico.

Diagnóstico de complicaciones

Nuestro paciente no se presenta con complicaciones y, dadas las características del tumor, no esperamos encontrar complicaciones en esta etapa, como hematuria y dolor.

Diagnóstico de asociación lesional

Nuestro paciente no presenta otras patologías quirúrgicas o urológicas a destacar.

Diagnóstico del estado biológico previo

Estamos frente a un paciente de 48 años, sin antecedentes personales a destacar, por lo que consideramos que estamos frente a un paciente con un buen estatus anestésico-quirúrgico.

Paraclínica

En nuestro caso, contamos solo con una ecografía del aparato urinario, que nos permitió identificar la masa descrita a nivel renal y realizar los planteos correspondientes. Si bien la ecografía es un estudio económico, accesible e inocuo para el paciente, que permite estimar el tamaño y la ubicación del tumor, la tomografía computada con contraste multicorte con reconstrucción 3D de tórax, abdomen y pelvis es el método de elección en el estudio de los tumores renales. Nos permite valorar el riñón contralateral, determinar sus características —como el tamaño, la ubicación, las relaciones y la extensión del tumor primario—, determinar si existe

compromiso vascular, valorar la afectación linfática y metastásica, y planificar el tratamiento.

La resonancia nuclear magnética presenta similares resultados a la tomografía, con mejor sensibilidad y especificidad en aquellos casos en los que existe compromiso vascular o en tumoraciones quísticas, donde la mayor resolución a nivel de las partes blandas nos permite valorar mejor las características tumorales. Dado que en principio no planteamos dicho compromiso en nuestro paciente, no lo solicitaremos.

El centellograma óseo no se encuentra indicado en nuestro paciente, dado que hay consenso en la literatura en que la mayoría de las metástasis óseas son sintomáticas, por lo que se encuentra indicado frente a la sospecha clínica o humoral.

El PET no presenta un rol en la etapa diagnóstica de los tumores de riñón, por lo que no lo solicitaremos. Hoy en día se indica en la recaída luego de un tratamiento local para diferenciar fibrosis y recidiva.

Con respecto a la paraclínica humoral, solicitaremos un hemograma para valorar las tres series, ionograma con calcemia en búsqueda de alteraciones que sugieran afectación ósea, azoemia y creatininemia como parámetros de función renal, así como crisis, funcional y enzimograma hepático como parámetro de valoración general.

El *clearance* de creatinina es un estudio fundamental en estos pacientes, en vistas a posibles afectaciones del tratamiento definitivo, así como parte de la valoración funcional basal del paciente.

Solicitaremos una interconsulta con el equipo de medicina interna y el anestesista para la valoración preoperatoria del paciente, y le ofreceremos a este que sea valorado por la psicología médica en el contexto de un abordaje multidisciplinario y en vistas al tratamiento.

Los tumores menores de 4 cm presentan una incidencia cercana al 20 % para benignidad, por lo que la biopsia puede ser una herramienta diagnóstica para considerar. Esta juega un rol importante en aquellos pacientes con masas renales pequeñas en las que la imagenología no establece un claro diagnóstico y en aquellos en los que se considera la vigilancia activa o el tratamiento con técnicas ablativas. La biopsia presenta una alta sensibilidad y especificidad para malignidad con un alto valor predictivo positivo, pero con un bajo valor predictivo negativo, por lo que las biopsias negativas no descartan el diagnóstico de malignidad por completo. Además, conocemos la dificultad que presentan las biopsias para

diferenciar los oncocitomas de los tumores cromóforos. Dicho esto, dados la edad de nuestro paciente y los tratamientos que discutiremos más adelante, creemos que no lo beneficiaría, por lo que no la realizaremos.

Tratamiento

La planificación terapéutica está basada en el estadio final clínico tumoral y en el estado biológico del paciente. En tumores localizados, como suponemos presenta nuestro paciente, será con intención curativa, siendo la cirugía un método efectivo y de primera línea. El objetivo de esta será la excéresis de toda la masa tumoral. Puede corresponder a una nefrectomía radical o a una nefrectomía parcial, es decir, una cirugía preservadora de nefronas.

Con respecto a esta última, podrá ser de necesidad en pacientes monorrenos o con afectación o potencial afectación de la función renal, o ser de elección en aquellos tumores con una anatomía favorable. Para esto existen *scores* como el RENAL y el PADUA, que evalúan distintas variables tumorales, como el tamaño, la ubicación, el compromiso vascular y si son exofíticos o no, prediciendo, por lo tanto, el grado de dificultad para realizar una nefrectomía parcial. Dicho esto, no contamos con las suficientes características en nuestro paciente para establecer el *score*.

Podría solicitarse una anatomía patológica extemporánea, dadas la disminución del porcentaje de márgenes positivos en la muestra final y la posibilidad de ampliar nuestro margen de resección en caso de ser necesario.

En cuanto a la técnica, puede ser abierta o mínimamente invasiva (laparoscópica, laparoscópica mano asistida o asistida por robot). Los estudios no muestran diferencias en la sobrevida global ni en otros resultados oncológicos. La diferencia radica en que las técnicas mínimamente invasivas presentan menores tasas de sangrado intra y posoperatorios, menores tasas de dolor con menor requerimiento de analgesia y una menor estadía hospitalaria cuando son realizadas en centros de alto volumen por cirujanos con experiencia. Es importante tener en cuenta el tiempo de clampeo del pedículo renal a la hora de realizar el procedimiento. Independientemente de la vía de abordaje y de la técnica a utilizar, este no debe superar los 25 minutos, dado el riesgo de daño glomerular y la posterior afectación de la función renal.

Por *nefrectomía radical* entendemos aquel procedimiento en el que se extraen el riñón afectado, la grasa perirrenal y la glándula suprarrenal ipsilateral. En los casos en los que no exista compromiso de la glándula, se podrá evitar la adre-

nalectomía. En cuanto a la linfadenectomía, existe evidencia contradictoria, por lo que las guías recomiendan, con un nivel de evidencia débil, realizar la linfadenectomía en el grupo de pacientes con factores desfavorables, sin ganglios en la imagenología, por lo que no la realizaremos en nuestro paciente.

En cuanto a la técnica, tendremos las mismas consideraciones mencionadas anteriormente, destacando la ausencia de estudios que demuestren la superioridad de una respecto de otra en cuanto a la sobrevida y los resultados oncológicos.

En cuanto a las complicaciones intraoperatorias, destacamos el sangrado y las lesiones a otros órganos o estructuras. Con respecto a las complicaciones posoperatorias, el sangrado y la infección del sitio quirúrgico son las primeras en manifestarse, mientras que como complicación tardía destacamos la posible afectación de la función renal en el caso de la nefrectomía radical. En este sentido, destacamos un ensayo reciente de fase III realizado por Van Poppel en el que se logró demostrar que la afectación renal y la consecuente afectación cardiovascular está determinada por la función renal previa del paciente (*clearance* de creatinina). Aquellos pacientes con un filtrado mayor de 90 mg/dl no presentarán afectaciones cardiovasculares asociadas a la nefrectomía, mientras que aquellos con un filtrado menor a 60 mg/dl se encontrarán expuestos a una mayor tasa de efectos cardiovasculares asociados a la afectación de la función renal por la nefrectomía. Dicho esto, no existen diferencias con respecto a los resultados oncológicos entre la nefrectomía radical y la cirugía preservadora de nefronas.

Destacamos la existencia de otras terapias alternativas consideradas de segunda línea, como la crioablación y la ablación por radiofrecuencia, las cuales están reservadas para aquellos pacientes añosos o con comorbilidades mayores para los cuales la cirugía presente mayores riesgos, por lo que no serían de elección en nuestro paciente. Estos tratamientos presentan mayor riesgo de persistencia tumoral, con la consecuente recurrencia local. El concepto de vigilancia activa surge como otra opción terapéutica, principalmente en pacientes añosos con masas renales pequeñas, en los que la biopsia pueda apoyar esta conducta. La vigilancia se basa en que hasta un 20 % de los tumores menores a 4 cm pueden ser benignos y en que, frente a un tumor maligno, su lento crecimiento permite realizar un seguimiento periódico y optar por una conducta activa en caso de ser necesario.

Por lo tanto, analizando las distintas opciones terapéuticas, creemos que en el caso de nuestro paciente, luego de realizada la estadificación y de mantener nuestro planteo inicial, la opción terapéutica será la nefrectomía conservadora de nefronas o radical (de acuerdo con el *RENAL score*) por vía mínimamente invasiva.

Pronóstico

Como ya mencionamos, el pronóstico estará determinado por el tamaño tumoral, la invasión vascular y de la cápsula, el compromiso ganglionar y los factores histopatológicos, como el subtipo, el grado de Furhman, la presencia o no de necrosis, y factores de diferenciación sarcomatoide y micropapilar. En el caso de nuestro paciente no contamos con todos los elementos para determinar con exactitud el pronóstico, pero, dado que estamos frente a una masa renal pequeña, salvo hallazgos histológicos, creemos que presenta un muy buen pronóstico a corto y largo plazo. Se estima una sobrevida de cinco años cercana al 98 %, con tasas de recurrencia menores al 20 %.

Seguimiento

El seguimiento estará determinado por las complicaciones posquirúrgicas, la función renal, las recurrencias locales y la posible aparición de metástasis. Lo realizaremos con paraclínica humoral e imagenología a los seis meses, al año y luego anual hasta los tres años. A partir de ese momento y de la adherencia a los controles del paciente, podremos espaciar los controles imagenológicos cada dos años.

En suma

Hemos evaluado a un paciente de sexo masculino, de 48 años, con un hallazgo incidental de tumor renal. Realizamos un diagnóstico de tumor maligno como primer planteo, de importancia pronóstica y terapéutica. Una vez completa la evaluación preoperatoria, discutimos las distintas alternativas terapéuticas, siendo nuestra primera opción la nefrectomía parcial o radical en este paciente y, de ser posible, de forma mínimamente invasiva. Concluimos un probable buen pronóstico, por ser un tumor de tamaño pequeño, pero, en definitiva, dependerá de los factores de la pieza y de la evolución del tumor.

Referencias

- Ljungberg B., Albiges L., Bedke J., Bex A., Capitanio U., Giles R.H., Hora M., Klatte T., Lam T., Marconi L., Powles T., Volve A. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>
- Partin A. W., Dmochowski R.R., Kavoussi L. R., Peters C.A. Campbell-Walsh-Wein Urology 12 edition. Elsevier. Neoplasms of the Upper Urinary Tract, Malignant Renal Tumors. 2133-2184.

Hombre de 69 años, procedente de Salto,
jubilado de la construcción.

Autoválido, buen *performance status*. Sin AF a destacar.

AP: HTA, IAM hace cinco años, con colocación de *stent*. Extabaquista intenso de larga data.

MC: Hematuria de un año de evolución, inopinada, intermitente, progresiva, con coágulos, autolimitada. No otros STUI. No dolor. No fiebre. No repercusión general.

EF: Paciente con buen estado general y nutricional. Leve hipocoloración de piel y mucosas.

TR: Adenoma grado 2 firme elástico, sin tumoración supraprostática.

Ecografía del aparato urinario: Aparato urinario superior sin alteraciones parenquimatosas ni dilatación de cavidades, vejiga distendida con imagen polipoidea de 3,5 cm aproximadamente, con vascularización al *doppler*, en cúpula vesical, línea media. Próstata de 40 g.

Cistoscopia: Uretra anterior sana, uretra posterior adenoma Barnes I, bilobulado. Vejiga de buena capacidad. Meatos ureterales normoposicionados, eyaculando. Se observa a nivel de fondo vesical, sector anterior, línea media, lesión de aspecto sésil de 4 cm, aproximadamente, con base de implantación ancha, friable, sangrante.

TAC abdomen y pelvis con y sin contraste: Aparato urinario alto sin alteraciones, vejiga poco distendida. Impresiona engrosamiento parietal sectorial en cúpula vesical de 4 cm. No se observa alteración de grasa perivesical. Resto sin alteraciones. Se realiza RTU vesical completa, satisfactoria.

Anatomía patológica: Carcinoma urotelial de alto grado, que infiltra la muscular propia del órgano.

Agrupación sindromática

Hematuria: Definida como la presencia de sangre en la orina que se mezcla con ella por encima del esfínter estriado de la uretra. De características inopinada, intermitente, persistente y progresiva, las cuales son características de organicidad, de un probable origen tumoral. Fundamental para hacer el diagnóstico positivo presuntivo que nos ha llevado al diagnóstico definitivo de nuestro paciente.

Con coágulos: Nos orienta a origen urológico.

No síndrome de repercusión hemodinámica ni síndrome funcional anémico que acompañe el cuadro.

No síndrome miccional ni disuria urente. No hematiuria ni síndrome toxinfecioso.

No síndrome físico-tumoral ni tumoraciones supraprostatas.

No síndrome de repercusión general.

Diagnóstico clínico positivo

Ya contamos con él, confirmado por anatomía patológica: cáncer de vejiga músculo-infiltrante. Más allá de esto, en un paciente de sexo masculino, de 69 años, con antecedentes de tabaquismo, que presenta una hematuria de un año de evolución, con características orgánicas, de marcha tumoral, como ya fue mencionado, por frecuencia, importancia pronóstica y terapéutica, debemos plantear el diagnóstico de cáncer de vejiga, sabiendo que es clínico, imagenológico, endoscópico, citológico y de confirmación anatomopatológica. La presencia de hematuria con las características antes nombradas en un adulto mayor de 50 años debe hacernos plantear, en primer lugar, un cáncer de vejiga, por su importancia diagnóstica, terapéutica y pronóstica.

Diagnósticos diferenciales

No lo planteamos, dado que ya contamos con el diagnóstico positivo.

Diagnóstico epidemiológico

El cáncer de vejiga es la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre luego de los cánceres de próstata, pulmón y colorrectal. Es 2,7 veces más frecuente en el hombre que en la mujer y en esta representa el 4 % de todos los tumores. Nuestro

paciente se encuentra en la edad promedio de diagnóstico, que es de entre 60 y 70 años. La mortalidad varía según el país, los factores de riesgo, las técnicas diagnósticas y la disponibilidad de tratamientos. Se ha visto una leve disminución de esta en los últimos 30 años, lo que posiblemente refleja un decremento del impacto de los agentes causantes. Un 25 % se presenta, como en este caso, como un tumor músculo-infiltrante.

Diagnóstico etiopatogénico

En nuestro paciente hallamos como factor de riesgo el tabaquismo, que es el factor de riesgo aislado más importante para el cáncer de vejiga y el responsable de entre el 25 % y el 65 % de los casos. El humo de tabaco contiene aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos de excreción renal. Nuestro paciente se ve expuesto, así, a una incidencia hasta cuatro veces mayor que en los no tabaquistas, la cual no disminuye pese a su abandono del hábito, pasados entre 12 y 15 años. El efecto es tiempo y dosis-dependiente, lo que se acentúa luego de la aparición de la primera lesión vesical. Mantener el hábito aumenta el riesgo de recidiva.

El grado histológico del tumor, el estadio y el tamaño son mayores en los tabaquistas.

Otros factores de riesgo, que no presenta, son la exposición laboral a aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos e hidrocarburos clorados, cistitis crónica, irradiación pélvica y quimioterapia con ciclofosfamida.

Se han descrito numerosos oncogenes y genes supresores de tumores involucrados en múltiples vías de carcinogénesis, que se reflejan en la gran heterogeneidad de este tumor. Se sugiere que la predisposición genética aumenta la susceptibilidad a los distintos factores de riesgo.

El AF de cáncer de vejiga en familiares de primer grado se vio asociado a un riesgo aumentado de este tumor.

Diagnóstico anatomopatológico

Es importante el tipo histológico, el grado y la profundidad de la invasión, así como la presencia o ausencia de CIS. Ya contamos con la anatomía patológica.

En cuanto al tipo histológico, se trata de un tumor de células uroteliales, como era esperable, ya que el 98 % de las neoplasias de vejiga son de naturaleza epitelial.

El 90 % de estas son de células transicionales y el 6 % epidermoide. Los adenocarcinomas, los carcinomas indiferenciados, con características neuroendocrinas, y los carcinomas de células pequeñas representan menos del 2 %. Presentan mayor agresividad. Los melanomas, los hemangiomas y los sarcomas son más raros. Los cánceres que más metastatizan en la vejiga son el melanoma, el linfoma y los cánceres de estómago, mama, riñón, pulmón e hígado.

En cuanto al grado histológico, se trata de un tumor de alto grado según la clasificación de la OMS 2004. El grado histológico del tumor es de gran importancia pronóstica y terapéutica, sobre todo en tumores no músculo-infiltrantes. En este caso, el pronóstico está dado por el grado de invasión del tumor, que infiltra el detrusor, lo cual nos determina la terapéutica.

No presenta CIS concomitante, factor muy importante a tener en cuenta en el momento de plantear las distintas alternativas terapéuticas.

No describe que haya una invasión de grasa perivesical, una invasión linfovascular o sectores de diferenciación de otros tipos histológicos.

Diagnóstico de estadificación

La estadificación es primordial para establecer el pronóstico y el tratamiento. Se utiliza el sistema TNM 2009 de UICC (Unión Internacional contra el Cáncer), que al 2017 no tiene cambios para esta neoplasia.

Los tumores papilares confinados a la mucosa y la submucosa se clasifican como Ta y T1, respectivamente, y los tumores planos de alto grado confinados a la mucosa se clasifican como CIS (TIS) carcinoma *in situ*. El Ta, el TIS y el T1 se agrupan como no músculo-invasores con propósitos terapéuticos, aunque está demostrado el alto potencial maligno del CIS y el T1. El término *superficial* está en desuso y se considera subóptimo. En este caso, por la anatomía, sabemos que se trata de un tumor T2 y por imagen no impresiona T3 que comprometa la grasa perivesical, aunque no podemos descartar un compromiso microscópico (T3a) o de mayor entidad, dado que la TAC podría no ver dicha afectación en un porcentaje no despreciable de pacientes. Es un N0 M0 por imagen.

Diagnóstico de complicaciones

Presenta una hematuria de larga data. No contamos con la paraclínica para saber si ocasionó una repercusión hematimétrica. Podemos destacar solamente una leve hipocoloración cutáneo-mucosa. No presenta elementos de UOA ni UOB clíni-

cos, no esperables por la topografía tumoral. No presenta elementos de síndrome tox infeccioso ni hematuria que nos hagan pensar en una infección tumoral.

Diagnóstico de asociación lesional

HPB, adenoma GI asintomático.

Cáncer de próstata: Se asocia hasta en un 30-40 %. No contamos con PSA. No tiene elementos de sospecha al TR.

Tumor de cavidades: No presenta elementos clínicos ni imagenológicos que nos hagan sospecharlo. Se descartará con la PC.

Paraclínica

Para confirmar o apoyar un diagnóstico positivo, se solicitará valorar la extensión lesional, las repercusiones, la asociación lesional y el terreno del paciente, y en vistas al tratamiento.

Analítica en sangre: En vistas a evaluar el terreno del paciente y en vistas al tratamiento.

Hemograma: Evaluará la repercusión hematimétrica de la hematuria.

Funcional y enzimograma hepático: Elementos de disfunción que sugieran metástasis, como FA elevada y albúmina sérica, en vistas al tratamiento quirúrgico.

Función renal: Muy importante en pacientes con afectación de la vía urinaria y pasibles de tratamientos múltiples que son capaces de alterarla.

Crisis en un paciente que está sangrando y requerirá tratamiento intervencionista.

Examen de orina con sedimento, en el que se valorarán: elementos de función (color y densidad), elementos de lesión (cilindros) y elementos de infección (piuria, nitritos, estearasa leucocitaria, hematuria micro o macroscópica).

Urocultivo: No se sospecha infección, pero siempre, previo a toda instrumentación del aparato urinario (cistoscopia, RTU vejiga y cistectomía), se debe realizar. HIV en vistas a la cirugía y test COVID según las normas actuales.

Ecografía: Es un estudio de fácil acceso, bajo costo y no invasivo, por lo cual es el primero a solicitar. Hay que tener en cuenta que es técnico y paciente-dependiente. Su eficacia para detectar tumores vesicales dependerá principalmente del

tamaño del tumor, del biotipo del paciente, del correcto llenado vesical y de la correcta preparación. Realizada intrahematuria, puede dar falsos positivos por coágulos. En este caso, visualiza el tumor, en la cúpula vesical, de 3,5 cm y con vascularización.

Citología urinaria: Obtenida de la orina o por lavado vesical. Tiene alta sensibilidad para tumores G3 y de alto grado, con sensibilidad variable para CIS. Es particularmente útil si se realiza junto con la cistoscopia. No la solicitaremos en este caso, dada la claridad diagnóstica.

Biomarcadores urinarios: Dada la baja sensibilidad de la citología para tumores de bajo grado, se han investigado diversos biomarcadores urinarios, algunos aprobados por la FDA, como BTA STAT, BTA TRAK, InmunoCyt, NMP22 y Urovision. En general, tienen igual o mayor sensibilidad que la citología, pero a costas de una menor especificidad. Dado que estamos en un tumor músculo-infiltrante, en el que no están indicados, no ahondaremos en su discusión. Pueden tener valor en nuestro paciente los marcadores biomoleculares para predecir la respuesta a la neoadyuvancia. Se basan en cuatro subtipos moleculares de cáncer de vejiga músculo-infiltrante: **basal, con los subtipos basal y bajo en claudina, y luminal, con los subtipos luminal y p53 like**. El basal puede tener una diferenciación sarcomatoidea y una sobreexpresión de EGFR3, y es quimiosensible. El luminal sobreexpresa FGFR3, ERBB2 y ERBB3, y es quimiorresistente. La prueba disponible es el Decipher Bladder, el cual no se utiliza de rutina y tiene un elevado costo.

Valoración endoscópica

Cistoscopia: Estudio diagnóstico fundamental, necesario para visualizar la uretra y la vejiga, y determinar la presencia del tumor. Nos aporta datos sobre su aspecto, papilar o sésil, que pueden sugerir estar en presencia de un tumor invasivo o no e importantes elementos a tener en cuenta, como la topografía, el número, el tamaño y la existencia de zonas hiperémicas que sugieran CIS.

Uro-TAC y RM: Fundamental para estadificar al paciente. En este caso, contamos con TC que no informa una alteración de la grasa perivesical que haga pensar en un tumor T3, tampoco evidencia ganglios patológicos ni metástasis. Topografía el tumor en la cúpula vesical. No evidencia UOA ni tumores de la vía excretora. Tiene la desventaja de subestadificar en un 30 % y sobreestadificar hasta en dos tercios. La sensibilidad para la evasión extravesical varía entre un 60 % y un 96 % y su especificidad entre un 66 % y un 93 %. Realizarla luego de la RTU aumenta el riesgo de falsos positivos por edema e infiltración perivesical. La identificación de metástasis ganglionares está limitada por su incapacidad de detectar micrometástasis y

su imposibilidad de diferenciar adenopatías inflamatorias de ganglios tumorales. LA RM puede tener mayor precisión diagnóstica. Si bien no se encuentra validado externamente, se puede utilizar el *score* VI-RADS y correlacionar con el grado de invasión en la anatomía patológica.

PET-TC: Se vio que es superior a otros métodos de imagen en la estadificación, sobre todo sistémica, pero aún no tiene recomendaciones precisas.

CO: Se solicitará en caso de sintomatología ósea o en caso de sospecha de evasión locorregional por los estudios de imagen, en busca de imágenes compatibles con metástasis óseas. La RM es más sensible y específica para las metástasis óseas.

En vistas al preoperatorio: Consulta con anestesista y cardiólogo.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de vejiga comienza, como en este caso, con la resección transuretral (RTU) de la vejiga. Será diagnóstica, estadificadora y, eventualmente, terapéutica si pensamos en tratamientos de conservación vesical o en tumores no músculo-infiltrantes. En este paciente la topografía de la lesión puede representar una dificultad técnica para una correcta RTU. Siempre debemos hacer una resección lo más completa posible (sobre todo si optamos por tratamientos conservadores) y con el músculo detrusor en la muestra reseçada. La ausencia del detrusor está asociada con un alto riesgo de enfermedad residual, una recurrencia temprana y una subestadificación. En este caso, por el tamaño, se debe realizar por etapas: parte exofítica, pared vesical subyacente y bordes del área de resección.

Se puede realizar con energía monopolar o bipolar. La energía bipolar reduce el riesgo de complicaciones, como la perforación por estimulación del nervio obturador, sobre todo en los tumores de cara lateral —no es el caso—, y obtiene mejores muestras para el patólogo. En este paciente se podrían haber tomado biopsias frías randomizadas buscando CIS, lo cual podría tener importantes connotaciones terapéuticas.

Sabemos que, al tener una invasión muscular, el pronóstico del paciente está comprometido severamente, ya que luego de esto ocurre una rápida diseminación. Con un tratamiento pretendidamente radical y oportuno, la supervivencia es de un 50-60 %, lo cual indica que desde un comienzo hay una enfermedad metastásica no aparente que luego progresa, lo cual justifica plantearnos un tratamiento inmediato y agresivo, siempre teniendo en cuenta la edad del paciente, las co-

morbilidades y la *performance status*, que no son limitantes en el caso de nuestro paciente.

En cuanto al tratamiento local, este puede ser conservador o radical. El tratamiento radical mediante cistectomía radical más linfadenectomía extendida continúa siendo el *gold estándar* y será nuestro primer planteo.

Si bien hay distintos tipos de tratamientos conservadores y con la correcta selección del paciente se ven resultados oncológicos comparables, la mayoría continúan siendo tratamientos de segunda línea. Buscan una menor toxicidad, una mejor calidad de vida, preservar la anatomía y la integridad del aparato urinario, preservar la función sexual e igualar los resultados oncológicos en pacientes seleccionados. No hay ECA que comparen el tratamiento conservador versus el tratamiento radical ni el tratamiento trimodal versus otros tipos de tratamiento conservador. Solo contamos con estudios poblacionales, *matcheo* que sugiere que en poblaciones seleccionadas se logran resultados oncológicos similares. Los factores predictores de sobrevida son: respuesta completa, RTU completa, cT2, ausencia de hidronefrosis y paciente apto para la cirugía de rescate. Estas opciones terapéuticas deberán ser discutidas con el paciente, teniendo en cuenta no solo sus características tumorales y su terreno, sino también su psiquis y su entorno, factores que juegan un rol importante en el tratamiento y el seguimiento.

En cuanto a los tratamientos conservadores, hay tratamientos monomodales, como la cistectomía parcial, y multimodales, como la RTU completa más la quimioterapia, la quimioterapia más la radioterapia y la terapia trimodal. En cuanto a la cistectomía parcial, podría ser una opción en nuestro paciente. Son pacientes favorables aquellos con una lesión única, pequeña, si bien, en general, se toman hasta 3 cm de topografía favorable, como en este caso, en la cúpula vesical, lejos del cuello y los meatos, con una vejiga de buena capacidad y ausencia de CIS (que desconocemos, dado que no se realizaron biopsias randomizadas). Esta se realiza siempre junto con una linfadenectomía extendida. En contra de esta opción está el tamaño del tumor, por lo que no es nuestro primer planteo.

En cuanto a la RTU completa y radical que comprende la exéresis macroscópica del tumor y la comprobación microscópica de ausencia de tumor (lecho sano o re-RTU), hay estudios prospectivos (IVO, MSKCC) que muestran una alta sobrevida, mayor al 70 %, y un alto índice de preservación vesical. Esta opción se plantearía en tumores cT2, sin uretero-hidronefrosis, si se realiza una re-RTU y se reestadifica en T0. Pero, dados los resultados aún limitados en número y frente a las otras opciones, no es un tratamiento que planteamos como primera opción.

En cuanto a la neoadyuvancia, hasta T0 hay un estudio retrospectivo de la Universidad de Columbia que muestra cómo aquellos pacientes que llegaron a cT0 tuvieron una sobrevida cáncer-específica a cinco años de hasta un 88 %, similar a aquellos que realizaron la cistectomía posneoadyuvancia. Si en nuestro paciente optáramos por la neoadyuvancia más la cistectomía y este llegara a un cT0 y se negara a operarse, podría tener una sobrevida igual de buena según este estudio, pero aún son estudios y números que no apoyan esta alternativa como primera opción.

Otra opción podría ser la RTU completa más la quimioterapia, la cual en el estudio IVO fase II viene mostrando resultados comparables en sobrevida, tanto en T0 como en Ta-T1, pero se trata de alternativas aún en estudio.

Por último, el más aceptado de los conservadores es el tratamiento trimodal, también para pacientes favorables, como el nuestro, cT2-T3, sin uretero-hidronefrosis: RTU, más quimioterapia sensibilizante (en base a platinos o segunda opción gemcitabina), más radioterapia, la cual puede ser de inducción más consolidación o a dosis plena. Aparece como opción de primera línea, junto con la cistectomía, tanto en las guías NCCN como en las europeas. También será planteado al paciente.

En caso de que el paciente opte por la cistectomía radical, esta, como se mencionó, se realiza junto con una linfadenectomía extendida, la cual, además de ser estadificadora, ha demostrado un beneficio en la sobrevida. Comprende los ganglios situados sobre el cono aórtico, los ilíacos comunes, los externos, los internos, los ganglios de fosa obturatriz y los presacros. Con la cistectomía se busca erradicar el tumor primario y reseca los órganos probablemente comprometidos. Comprende, en este caso, la cistoprostatectomía radical, con la resección de la grasa perivesical, el peritoneo parietal y la ureterectomía distal.

En este caso, en el que nuestro paciente tiene un tumor órgano-confinado, si tenemos la certeza de que no hay un tumor prostático ni en la uretra prostática ni en el cuello vesical, podríamos optar por técnicas de preservación sexual si el paciente así lo desea (prostática, capsular, seminal o neurovascular), las cuales no son inferiores oncológicamente en el paciente correctamente seleccionado. En el intraoperatorio se tomarán muestras de la uretra prostática por debajo de *verumontanum*, las cuales, de ser positivas, determinarán la uretrectomía y excluirán la posibilidad de realizar una neovejiga como derivación urinaria.

En cuanto a la derivación urinaria, hay varios tipos: heterotópicas y ortotópicas, continentes y no continentes. Las más frecuentes son la neovejiga y el Bricker. Am-

bas tienen el mismo resultado oncológico. Nuestro paciente no presenta contraindicaciones para estos tipos de derivación urinaria, siendo estas enfermedades neurológicas debilitantes y psiquiátricas, con una expectativa de vida limitada y alteraciones de la función hepática o renal. Tampoco presenta contraindicaciones para la neovejiga, como una radioterapia preoperatoria a altas dosis, una estrechez uretral compleja o una incontinencia severa relacionada con el esfínter uretral. Se requiere una uretra negativa para tumor y un segmento intestinal adecuado. Se le explicarán al paciente las posibles complicaciones: incontinencia, estenosis y trastornos metabólicos, entre las más comunes. Otro tipo de derivación usada es la uretero-cutáneo anastomosis, el tipo más simple de derivación, la cual es válido elegir.

El tratamiento sistémico es necesario, dada la baja sobrevida que alcanza la cistectomía sola. Se planteará una quimioterapia neoadyuvante. Puede plantearse MVAC o gemcitabina-cisplatino, por la edad del paciente. Está indicada en pacientes con tumores T2-T4a N0 M0 con nivel de evidencia A. Demostró una mejora de la sobrevida en un 8 % a cinco años con regímenes basados en cisplatino y actúa cuando la carga micrometastásica es baja, siendo previo a la cistectomía mejor tolerada y con los mejores resultados. Se puede lograr un *downstaging* pT0 pN0 R0. Estos pacientes son a los que mejor les va y en los cuales aumenta más la sobrevida. El estudio pivotal en neoadyuvancia es el estudio Grossman. Como desventajas, en caso de que nuestro paciente sea quimiorresistente, podría impactar negativamente en la sobrevida al retrasar la cistectomía. De contar con el test Decipher Bladder, podemos apoyarnos en él, como mencionamos anteriormente.

Tomando en cuenta los factores pronósticos de riesgo de progresión y metástasis, no presenta factores de mal pronóstico —topografía trigonal, uretero-hidronefrosis, ganglios positivos clínicos, anemia ni insuficiencia renal— que nos inclinen más a realizar la neoadyuvancia, pero, justamente, es un tumor en el cual es más probable llegar a un *downstaging* hasta T0 y en los cuales aumenta el beneficio en la sobrevida. Si nuestro paciente fuera no apto para cisplatino y PDL1 positivo, sabemos que hay estudios fase II que vienen mostrando buenos resultados con inmunoterapia neoadyuvante: atezolizumab (ABACUS) y pembrolizumab (PURE 01), así como estudios en curso fase II (BLASST-1) y fase III (ENERGIZE) con quimioterapia más inmunoterapia neoadyuvante. Luego de la quimioterapia neoadyuvante, se solicitará la reestadificación imagenológica previa a la cirugía. Si el paciente no acepta la neoadyuvancia, puede realizarse la adyuvancia en caso de ser pT3-pT4 o pN+.

Seguimiento

Dependerá de la terapéutica elegida. Evaluará la recurrencia local y a distancia, el funcionamiento y las complicaciones de la derivación si se realiza, e instaurará el tratamiento en caso de recaída. Con el tratamiento quirúrgico, la recaída local se ve entre un 5 % y un 15 %, sobre todo en los primeros dos años. Puede verse una recurrencia tardía hasta cinco años después. El pronóstico es ominoso. La recurrencia a distancia ocurre hasta en un 50 % de los pacientes, dependiendo del pT y el pN. En cuanto a la derivación, es necesario valorar la acidosis metabólica, la pérdida ósea y los riesgos de fractura, función renal, presencia de ITU, litiasis, estenosis de las anastomosis, complicaciones del ostoma, problemas de continencia de la neovejiga y disfunción de vaciado.

Pronóstico

Vital inmediato: Bueno. No tiene complicaciones agudas que pongan en peligro su vida.

Vital alejado: Dependerá del estadio tumoral patológico: a mayor estadio, peor pronóstico. En T2 y T3 el factor pronóstico más importante son los ganglios positivos. En general, la supervivencia global para pacientes como el nuestro, T2 N0 M0 con tratamiento precoz y completo, es mayor al 80 %, como lo demuestran diferentes series. Se pueden utilizar la escala ECOG y los índices de Karnofsky y Charlson para ver la comorbilidad y la supervivencia estimada a diez años. El pronóstico funcional dependerá de la derivación elegida y la ausencia o no de complicaciones.

Prevención

Cesación del tabaquismo, evitación de la exposición a sustancias carcinógenas en lo laboral, control de los pacientes sometidos a RT y QT, control de los factores predisponentes a la cistitis crónica y su tratamiento.

En suma

Hemos visto a un paciente de SM, de 69 años, al cual se le diagnosticó un tumor vesical de 4 cm en la cúpula vesical, músculo-infiltrante, T2 N0 M0, el cual es posible tanto de tratamiento conservador como de cistectomía. Se optó por esta última, por ser el *gold estándar*, a la cual sumaremos la quimioterapia neoadyuvante,

para mejorar, de esta forma, los resultados oncológicos. El pronóstico dependerá de la anatomía patológica definitiva y los ganglios.

Bibliografía

- Grossman H. B., Natale R. B., Tangen C. M., Speights V. O., Vogelzang N. J., Trump D. L. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859-66. doi: 10.1056/NEJMoa022148. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1880. PMID: 12944571.
- Gschwend J. E., Heck M. M., Lehmann J., Rübben H., Albers P., Wolff J. M., et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):604-611. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.047. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30337060.
- Gupta, Shilpa & Sonpavde, Guru & Weight, Christopher & McGregor, Bradley & Gupta, Sumati & Maughan, et al. (2020). Results from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in muscle invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy.. *Journal of Clinical Oncology*. 38. 439-439. 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.439.
- Herr H. W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):89-93. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.89. PMID: 11134199. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- Mazza P, Moran G. W., Li G., Robins D. J., Matulay J. T., Herr H. W., Decastro G. J., McKiernan J. M., Anderson C. B. Conservative Management Following Complete Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Muscle Invasive Bladder Cancer: Contemporary Outcomes of a Multi-Institutional Cohort Study. *J Urol*. 2018 Nov;200(5):1005-1013. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.078. Epub 2018 May 19. PMID: 29787740; PMCID: PMC7543664.
- Meyer A., Ghandour R., Bergman A., Castaneda C., Wosnitzer M., Hruby G., Benson M., McKiernan J. The natural history of clinically complete responders to neoadjuvant chemotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):696-701. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.078. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24657802.
- National Comprehensive Cancer Network. (2021). Bladder cancer (version 3.2021).
- Necchi A., Anichini A., Raggi D., Briganti A., Massa S., Lucianò R., Colecchia M., 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 Dec 1;36(34):3353-3360. doi: 10.1200/JCO.18.01148. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343614.

- Ploussard G., Daneshmand S., Efstathiou J. A., Herr H. W., James N. D., Rödel C. M., Shariat S. F., Shipley W. U., Sternberg C. N., Thalmann G. N., Kassouf W. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):120-37. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.038. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24613684.
- Powles T., Kockx M., Rodríguez-Vida A., Duran I., Crabb S. J., Van Der Heijden M. S., et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019 Nov;25(11):1706-1714. doi: 10.1038/s41591-019-0628-7. Epub 2019 Nov 4. Erratum in: *Nat Med.* 2020 Jun;26(6):983. PMID: 31686036.
- Solsona E., Climent M. A., Iborra I., Collado A., Rubio J., Ricós J. V., Casanova J., Calatrava A., Monrós J. L. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol.* 2009 Apr;55(4):911-9. doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.027. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18722046.
- Sonpavde G., Necchi A., Gupta S., Steinberg G. D., Gschwend J. E., Van Der Heijden M. S., Garzon N., Ibrahim M., Raybold B., Liaw D., Rutstein M., Galsky M. D. ENERGIZE: a Phase III study of neoadjuvant chemotherapy alone or with nivolumab with/without linrodostat mesylate for muscle-invasive bladder cancer. *Future Oncol.* 2020 Jan;16(2):4359-4368. doi: 10.2217/fon-2019-0611. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31823654.
- Stein J. P., Lieskovsky G., Cote R., Groshen S., Feng A. C., Boyd S., Skinner E., Bochner B., Thangathurai D., Mikhail M., Raghavan D., Skinner D. G. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
- Witjes J. A. Witjes (*cChair*), Bruins H. M. Bruins, Cathomas R. Cathomas, Compérat E. Compérat, Cowan N. C. Cowan, Efstathiou J. A. Efstathiou, Fietkau R. Fietkau, Gakis G. Gakis, Hernández V. Hernández, Lorch A. Lorch, Milowsky M. I. Milowsky, Ribal M. J. Ribal (*Vvice-chair*), Thalmann G. N. Thalmann, Van der Heijden A. G. van der Heijden, Veskimäe E. Veskimäe Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet. *EUA Guidelines. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer* 2021.

7

Cáncer de próstata de alto riesgo

Autor: Dres. Florencia Patri e Ignacio Romero

Corrector: Profesor director Dr. Levin Martínez

Paciente de sexo masculino,
60 años, afrodescendiente.

AP: Fumador de 20 cigarrillos por día desde hace 25 años. HTA controles irregulares, DM con dieta que cumple irregularmente, apendicectomizado.

MC: Enviado desde policlínica periférica por STUI dado por polaquiuria diaria, alteraciones en la potencia del chorro miccional, nicturia x 4 y sensación de vaciado incompleto de tres meses de evolución.

Niega fiebre y chuchos de frío. Episodio de hematuria aislada hace tres meses y expulsión concomitante de litiasis urinaria, iniciando tratamiento con alfabloqueantes, con excelente respuesta clínica. Dolor en hombro izquierdo de un mes de evolución. No elementos de repercusión general.

PSA 6 ng/ml; L/T 14 %.

UC estéril.

Al examen físico, buen estado general, bien hidratado y perfundido, normocoloreado.

CV: RR RBG FC 90 cpm, PA 140/90 mm Hg.

PP: Ventilan bien ambos campos pulmonares, sin estertores FR 16 rpm, sat 98 %.

Abd: Blando depresible e indoloro. Mediana infraumbilical continente.

TR: Próstata aumentada de tamaño, adenoma GII. Se tacta nódulo pétreo en pico de lóbulo derecho de aproximadamente 1 cm. Resto de la glándula firme, elástica y móvil.

Paraclínica

Hb 14. Azoemia 0,30, creatininemia 1,10 mg/dl.

PSA repetido 6,2 ng/ml, L/T 12 %.

Ecografía del aparato urinario: Riñones de forma y tamaño normal, ecogenidad conservada. Espesor cortical 18 mm bilateral. Vejiga de paredes finas sin imágenes patológicas. Próstata homogénea de 50 g.

PBP: 12 fragmentos de 12-20 mm. Se objetiva en fragmentos 2, 3 y 4 derechos. Adenocarcinoma de próstata Gleason 4 + 4, ISUP 4, fragmento 2 40 %, fragmento 3 50 % y fragmento 4 60 %. Sin invasión perineural.

En suma inicial

Estamos frente a un paciente de sexo masculino, de 60 años, afrodescendiente, hipertenso y diabético. En el contexto de un síndrome prostático atípico, se constata un PSA de 6, un TR patológico que informa nódulo pétreo, por lo cual se realiza PBP y se confirma por diagnóstico anatomopatológico cáncer de próstata, correspondiendo a un adenocarcinoma de próstata, de alto riesgo 4 + 4, ISUP 4, el cual comenzamos a valorar.

Agrupación sindromática

Nuestro paciente se presenta con:

- Síndrome prostático atípico, de rápida evolución, dado por STUI de vaciado, tales como disminución del calibre del chorro y sensación de vaciado incompleto, y de llenado, como polaquiuria diurna y nocturia.
- Hematuria, definida como la presencia de sangre que se mezcla con la orina por encima del esfínter estriado de la uretra. Presentó un episodio intermitente, sin coágulos, y en principio relacionada con la expulsión de una litiasis urinaria.
- Síndrome doloroso, dado por dolor en el hombro izquierdo de un mes de evolución. Desconocemos características de este, si tiene relación con los movimientos, las características de organicidad, etcétera.

En lo físico, presenta un tacto rectal patológico, a expensas de una prostatomegalia, donde se palpa un nódulo pétreo en pico de lóbulo derecho de 1 cm, sospechoso de malignidad. El resto de la glándula está firme y elástica, de aproxi-

madamente 50 g, correspondiente a un adenoma GII. Por la negativa, destacamos la ausencia de Sd de repercusión general, Sd paraneoplásico, SFA, Sd urémico y toxiinfeccioso.

Diagnóstico positivo

Por estar frente a un hombre de 60 años, afrodescendiente, que se presenta con un síndrome prostático atípico, tacto rectal patológico, PSA de riesgo y una biopsia que nos confirma malignidad, hacemos un diagnóstico positivo de cáncer de próstata, siendo el diagnóstico clínico humoral y de confirmación anatomopatológica, contando con los tres pilares para este diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

No planteamos diagnósticos diferenciales, dado que contamos con una biopsia que nos confirma nuestro diagnóstico.

Diagnóstico epidemiológico

El cáncer de próstata constituye el tumor maligno más frecuente en el hombre por encima de los 50 años. Más del 90 % de los cánceres de próstata son esporádicos. Solo un 5-10 % se presentan de forma hereditaria. En Uruguay, ocupa el primer lugar en incidencia, con un promedio anual de aproximadamente 1.500 casos, siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer, luego del cáncer de pulmón. Su incidencia aumenta con la edad y con los AF directos de cáncer de próstata. Es menos frecuente antes de los 50 años, aumentando progresivamente con la edad la probabilidad de presentarlo.

Diagnóstico etiopatogénico

Su etiología es aún desconocida. Existen interacciones multifactoriales que podrían explicar el desarrollo de esta enfermedad, como factores genéticos, epigenéticos y hormonales.

El factor de riesgo más importante es la edad. Como ya se mencionó, la incidencia aumenta progresivamente con esta. Se estima que un 70 % de los hombres con más de 80 años son portadores de neoplasia primaria de próstata cuando se realiza PBP o se analiza por autopsia. El segundo factor de riesgo más importante son los antecedentes familiares (AF). El antecedente familiar de padre con la

enfermedad aumenta entre dos y tres veces el riesgo de padecerlo, siendo cinco veces mayor si se tienen padre y hermanos con esta enfermedad. Se ha visto que la raza negra es un factor que aumenta el riesgo de padecer esta patología, presentándose a edades más tempranas, de forma más agresiva y más indiferenciada. Se han descrito alteraciones genéticas en oncogenes, BRCA 1 y 2, HOX B13, p53 y translocaciones TE, las cuales confieren un fenotipo más agresivo. Por último, mutaciones como BCRA2 se correlacionan con una edad más temprana de inicio, un riesgo dos veces mayor y un mal pronóstico, con mayor riesgo de afectación ganglionar y metástasis a distancia. Quienes tengan AF de cáncer de mama BRCA2 mutado deben comenzar con exámenes de próstata a los 45 años.

Por otra parte, estudiaremos mutaciones de la línea germinal, BRCA 1-2 y ATM en pacientes con CPRC, aquellos con debut metastásico y pacientes jóvenes, que se beneficiarán de inhibidores PARP (olaparib), teniendo, además, importancia pronóstica.

Diagnóstico anatomopatológico

Más del 95 % de los cánceres de próstata son adenocarcinomas; el 5 % restante son sarcomas, que se presentan sobretudo en la infancia y la adolescencia, carcinoma epidermoide y carcinoma de células transicionales. Los adenocarcinomas se originan en los acinos prostáticos, que se localizan en la periferia en un 70 %, pudiendo localizarse en un 20 % también en la zona de transición y en un 10 % en la zona central. El grado histológico de los adenocarcinomas informado en las biopsias constituye un factor pronóstico importante, que está relacionado con el estadio de la enfermedad y la sobrevida.

El sistema más utilizado para su valoración es el *score* de Gleason, en el cual los tumores son clasificados en cinco grados, donde el grado 1 son lesiones más diferenciadas y el grado 5, lesiones muy indiferenciadas. El diagnóstico final de la escala de Gleason está dado por la suma del patrón predominante y de un patrón secundario. Actualmente los patrones 3 e inferiores fueron unificados como patrón 3. En base a esto último, los adenocarcinomas de próstata son clasificados en tumores bien diferenciados como Gleason 6, moderadamente diferenciados como Gleason 7 e indiferenciados como Gleason 8 a 10. El patrón terciario debería ser informado cuando es de mayor grado que los patrones primario y secundario, pudiendo cambiar el grupo del paciente.

Destacamos la clasificación de la Internacional Society of Urologic Pathology (ISUP), que clasifica según el grado histológico de Gleason en cinco categorías,

de 1 a 5. Esta nueva clasificación es de gran utilidad para aquellos tumores que tienen un patrón de Gleason 4 y 5, en los que es relevante el factor predominante. Sabemos que aquellos pacientes con Gleason 3+4 o 4+3 corresponden al grupo intermedio. Según ISUP, clasificamos como el grupo 3 o desfavorable a aquellos pacientes con Gleason 4 predominante; mismo escenario para Gleason 5; de ser predominante, ya estamos ante un ISUP 5.

El 60 % de los pacientes con *score* 6 y 7 presentan enfermedad localizada, mientras que el 80 % con *score* entre 8 y 10 tienen mayor riesgo de enfermedad extracapsular, metástasis linfática o a distancia.

Diagnóstico de estadificación

Para la estadificación inicial de la enfermedad se considera el tacto rectal, PSA y el grado histológico aportado por la biopsia. El sistema de calificación clínica más utilizado es la clasificación TNM 2017. El T nos habla del tumor primario.

T1 incluye tumores clínicamente inaparentes. Se subdivide en:

- T1a, en el que es incidental, con un 5 % de tumor en el tejido resecado;
- T1b, incidental, con más de 5 % del tumor en tejido resecado;
- T1c, hallazgo por biopsia realizada por elevación de PSA.

En T2 el tumor es palpable pero limitado a la próstata. Se subdivide en:

- T2a, en el que el tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos;
- T2b, en el que afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos;
- T2C, que sí afecta ambos lóbulos.

T3 es el tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática. Se subdivide en:

- T3a, en el que se extiende extracapsular, ya sea uni o bilateral, incluyendo la afectación microscópica del cuello de la vejiga;
- T3b, en el que el tumor invade una o ambas vesículas seminales.

T4 es el tumor que está fijo con invasión a estructuras adyacentes, como el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.

Por otra parte, N nos habla del compromiso ganglionar y M de la presencia de metástasis a distancia. Esta última se subdivide en:

- M1a, la invasión de ganglios no regionales;

- M1b, metástasis óseas, y
- M1c, invasión a otros órganos.

Estamos ante un paciente que presenta al tacto un nódulo pétreo. Destacamos que el TR tiene un alto valor predictivo positivo para valorar una evasión extraprostática y una enfermedad localmente avanzada. Respecto al N y al M, no contamos con estudios que lo valoren. Sabemos que en estadios como este hay mayor riesgo de evasión extraprostática, por lo que debemos descartar un compromiso ganglionar o sistémico. En suma, estadificamos a nuestro paciente inicialmente como un T2a Nx Mx. Completaremos la estadificación con la solicitud de estudios paraclínicos.

Diagnóstico de extensión lesional

La diseminación se da por contigüidad en lo local, vía linfática en lo regional y a distancia por vía hemática. En lo local, se extiende a través del espacio perineural, plano de menor resistencia. Se produce por penetración directa a las vesículas seminales o conductos eyaculadores. Por vía linfática y hemática, los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos, los huesos, el pulmón y el hígado. En lo regional, ante adenopatías regionales, puede haber edemas de MMII por compresión de estructuras venosas, uropatía obstructiva alta o tumoración pelviana. Con los datos aportados inicialmente, no planteamos que se presente con invasión locorregional o a distancia. Igualmente, relata dolor en el hombro izquierdo de un mes de evolución, el cual estudiaremos para descartar un origen metastásico.

Diagnóstico de complicaciones

Nuestro paciente no se presenta con complicaciones vinculadas a su patología oncológica. Las complicaciones más frecuentes del cáncer de próstata son la UOA por invasión y compromiso del trigono, invasión del recto, hematuria. En pacientes con cáncer de próstata metastásico óseo pueden aparecer fracturas, compromiso del muro posterior o el síndrome raquimedular, más alejado.

Diagnóstico de asociación lesional

Nuestro paciente presenta un TR patológico, no solo por el nódulo palpable, sino también por el aumento glandular, con un peso aproximado de 50 g, lo cual corresponde a un adenoma GII. Dadas la edad y la prostatomegalia, es esperable

que presente hiperplasia prostática. Los síntomas que presenta también apoyan el diagnóstico de HPB, ya que no esperamos encontrar STUI a causa del tumor frente a un paciente que presenta un T2a al TR. En todo paciente mayor de 40 años, tabaquista intenso, como nuestro paciente, con episodio de hematuria, debemos descartar la presencia de origen tumoral de esa hematuria.

Diagnóstico de terreno

Estamos ante un paciente de sexo masculino, de 60 años, hipertenso y diabético con mal control, tabaquista intenso de larga data, que se presenta con un cáncer de próstata de alto riesgo, por lo cual planteamos inicialmente un moderado terreno anestésico-quirúrgico, con un índice de Karnofsky de entre 60 y 70 o ECOG 2, si bien para valorar su terreno realizaremos un correcto interrogatorio y un examen físico y una interconsulta con anestesista.

Paraclínica

Solicitaremos la paraclínica para completar nuestra estadificación, descartar complicaciones y en vistas al tratamiento. Contamos en lo humoral con un hemograma que descarta anemia, dado que tenemos Hb de 14 g/dl, sin datos de la serie blanca y plaquetaria. Presenta inicialmente un PSA de 6 ng/ml con una relación libre total del 14 %. El PSA es una glicoproteína de la familia de las kaliceínas producida exclusivamente por las células prostáticas y un marcador órgano-específico no cáncer-específico. Es útil para el diagnóstico, la estadificación, el seguimiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata. Se eleva en los casos de adenocarcinoma, pero también en patologías benignas, como la HPB, la prostatitis, la instrumentación urológica, la biopsia prostática, el traumatismo prostático persistente, etcétera.

Con el objetivo de reducir las biopsias innecesarias en pacientes con PSA en este rango, se propusieron otros métodos interpretativos:

- La relación de PSA libre/total, que en pacientes con cáncer de próstata es menor que la observada en individuos con HPB. Cuando esta relación es menor al 15 %, las probabilidades de cáncer se elevan. Nuestro paciente presenta una relación L/T del 14 %, sugestivo de patología tumoral.
- La densidad del PSA, que es la relación entre el antígeno sérico y el volumen de la próstata medido por ecografía. Cuando la densidad es mayor o igual a 0,20, apoya la indicación de una biopsia de próstata. En este paciente es de 0,19, el cual se encuentra en el límite del valor normal.

- La velocidad del PSA es la variación del marcador en el tiempo. Se define como anormal la variación mayor a 0,75 ng/ml al año o superior a un 20 % al año en relación al nivel inicial.

Sabemos que en la práctica diaria debemos ajustar el valor del PSA a la edad. Y así determinar PSA de riesgo es lo más aceptado en la práctica clínica, sabiendo que los valores esperados para el rango etario de nuestro paciente, de 60 a 69, son hasta 4,5 ng/ml. Se repite PSA, obteniendo un valor de 7,8 ng/ml y una relación l/t del 12 %, que nos orienta más aún a una etiología neoplásica. Por tanto, decimos que nuestro paciente presenta un PSA de riesgo, superior a lo esperado para su rango etario, con una relación libre total que nos orienta a malignidad. Debemos destacar que el PSA se realiza a partir de los 50 años en todos los hombres con riesgo promedio, pero en pacientes con mayor riesgo —como los afrodescendientes, como nuestro paciente, o con AF de primer grado con diagnóstico temprano de cáncer de próstata— el *screening* se realiza a partir de los 45 años. Nuestro paciente no cuenta con PSA previos, por lo cual intuimos que su primer PSA se realizó en el contexto de este sd prostático atípico, sin haberse beneficiado del *screening* precoz, dados sus FR para esta enfermedad.

Como concepto teórico, en casos de valores de antígeno prostático en el límite de la normalidad, existen también otros estudios con mayor sensibilidad y especificidad que el PSA para la decisión de biopsiar o no a los pacientes, como los marcadores biomoleculares. Contamos con dos escenarios para su aplicación, previo a la biopsia, con el fin de evitarla. Cuando tenemos ya una biopsia negativa y planteamos evitar rebiopsias, el primer escenario incluye el PCA3, el 4K *score* y el *select* MDx, que permiten no solo el riesgo de cáncer de próstata, sino también identificar aquellos con mayor probabilidad de ISUP 2 o más. Frente al escenario de un paciente con PBP negativa, contamos con el MIPS y el *confirm* MDx. Este último en el estudio MATLOC demostró un VPN del 90 %, evitando hasta en un 64 % las rebiopsias.

Dado que contamos con un TR patológico, PSA levemente alterado con una relación L/T sugestiva de malignidad y factores epidemiológicos de peso, no dudamos en solicitar una punción biopsia prostática, la cual obtuvo 12 fragmentos de entre 12 y 20 mm, objetivando en los fragmentos 2, 3, 4 y 5 derechos un adenocarcinoma de próstata Gleason 4 + 4. Sin invasión perineural. Esta nos permitió el diagnóstico histopatológico de esta enfermedad. Sabemos que debe ser categórica, de calidad y realizada por un técnico entrenado. Para cumplir los estándares de calidad, debe informar el volumen prostático, el número de cilindros con al menos 12 muestras, la longitud de estos mínimo 10 mm cada uno, la topografía

exacta de la lesión con el patrón de Gleason predominante y secundario, su extensión en mm y el porcentaje de la lesión dentro de cada cilindro.

Nuestro informe cumple con todos estos requisitos, por lo cual lo consideramos de calidad, sabiendo que existe un riesgo de hasta un 30 % de subestadificación. Se diagnosticó un adenocarcinoma de próstata 4 + 4 en los fragmentos 2, 3, 4 y 5, por lo cual estamos ante un cáncer de próstata de alto riesgo por *score* de Gleason, correspondiendo al grupo ISUP 4.

En lo imagenológico, se realizó una ecografía del aparato urinario, estudio inocuo, de bajo costo, que nos permite valorar las repercusiones de la neoplasia sobre el aparato urinario alto, así como la patología urológica asociada. Valora ambos riñones, el tamaño, el espesor cortical, la presencia de dilataciones en cavidades o no, el grado de estas dilataciones, el estado de las vías excretoras, así como también nos informa el peso prostático estimado. Informó ambos riñones normales, sin alteraciones morfológicas, una vejiga de paredes finas, lo cual nos puede traducir alteraciones provocadas por su adenoma prostático.

Para completar nuestra estadificación, solicitaremos una tomografía de abdomen y pelvis con contraste. Se utiliza para la detección de metástasis en ganglios linfáticos pelvianos. Su inconveniente está en la baja sensibilidad y especificidad para esta, por lo cual existe subestadificación. También sirve para valorar metástasis viscerales.

Respecto a la RNM Abd y pelvis, sabemos que ciertos estudios han demostrado mayor rendimiento a la hora de la estadificación glanglionar. Igualmente, creemos que no es necesaria frente a una TC confiable y objetivable.

Centellograma óseo con TC99: Es el examen de elección en la estadificación del cáncer de próstata para la búsqueda de metástasis óseas. Se encuentra indicado en pacientes de alto riesgo, como el nuestro, y aquellos con dolores óseos.

Solicitaremos RNMmp: La variedad multiparamétrica proporciona información predictiva respecto al estado anatomopatológico y al fallo bioquímico. Es preciso para demostrar el compromiso de vesículas seminales y la extensión extracapsular macroscópica, motivo por el que la solicitaremos. Nuestro paciente, por contar con un Gleason 8, estadio T2, de existir extensión extracapsular macroscópica en caso de realizar PR, presenta indicación de no preservar bandeletas neurovasculares, en un principio del lado afectado. Este es un punto a discutir con el paciente. Sabemos que hay un beneficio funcional a la hora de preservar las bandeletas, perdiendo márgenes oncológicos, lo cual puede tener necesidad de

tratamiento adyuvante o de rescate, y ahí afectará también los efectos en la esfera sexual y la continencia urinaria.

PET-PSMA: De contar con esta herramienta diagnóstica, será solicitada, sabiendo que, de presentar metástasis óseas y ganglionares, nos cambia el escenario y nuestro tratamiento y pronóstico. Es un método preciso para la estadificación preoperatoria, la afectación ganglionar y la recaída bioquímica. Hay estudios en curso que valoran su real utilidad y a partir del año 2020 comienza a aparecer en las guías internacionales, si bien su uso no está completamente estandarizado.

Actualmente se están estudiando nuevos radiotrazadores, como el cobre 64, que supera al PSMA en sensibilidad y especificidad.

Solicitaremos cistouretroscopia, dado que estamos ante un hombre de 60 años, tabaquista intenso, que presentó un episodio de hematuria. Si bien puede estar relacionado con la expulsión de una litiasis, no podemos descartar un origen tumoral vesical, por lo cual tiene indicación.

Para este escenario, las guías recomiendan en pacientes con expectativa de vida superior a los diez años, como planteamos en este caso, el uso de herramientas genómicas, como Prolaris y Decipher Biopsy para intensificar o desintensificar los tratamientos. Prolaris valora una base de 31 genes relacionados con el ciclo celular. Puede ayudarnos a la decisión de realizar una terapia multimodal y estima el riesgo de metástasis a diez años.

Decipher Biopsy valora 22 genes relacionados con el CP, estima el riesgo de metástasis a cinco años en bajo, intermedio y alto riesgo, pudiendo seleccionar a aquellos pacientes que se van a beneficiar de RT de rescate o adyuvante.

Solicitaremos paraclínica para valoración general y en vistas al tratamiento AQ:

- Hemograma, valorando las tres series.
- Azoemia y creatininemia con CI de creatinina, glicemia.
- Ionograma con calcemia, sabiendo que la hipercalcemia es un elemento sugestivo de metástasis.
- Funcional y enzimograma hepático, sabiendo que el aumento de FA y GGT orienta a metástasis hepática.

Realizaremos interconsulta con cardiólogo y anestesista, como mencionamos, en vistas a la cirugía. También solicitaremos una consulta con equipo de psicología médica, por las repercusiones en la esfera psicológica, con impacto en su función sexual.

Tratamiento

El tratamiento de esta patología en este escenario implica un abordaje multidisciplinario, en conjunto con radioterapeuta, oncólogo y psicólogo médico. Nuestro paciente se presenta con un CP localizado de alto riesgo, Gleason 8 (4 + 4) ISUP 4. Será importante valorar la expectativa de vida, las comorbilidades y las preferencias del paciente, con el fin de optar por un tratamiento individualizado. En nuestro paciente, estimamos una expectativa de vida mayor a 5-10 años. Las guías internacionales, como NCCN, aprueban como terapias de primera línea RT + BT +- HT o PR + LND como tratamiento monomodal y RT + HT +- QT (doxetacel) para muy alto riesgo. Las dos modalidades terapéuticas de primera línea, pretendidamente curativas, son la cirugía: la prostatectomía radical con linfadenectomía y la radioterapia, ya sea en su modalidad externa asociada o no a la braquiterapia y la hormonoterapia.

Cirugía

Debemos recordar que las primeras series de PR mostraron alto riesgo de márgenes positivos, metástasis o recaída. Actualmente hay cada día más evidencia de que la cirugía tiene un rol fundamental en este escenario. Debemos destacar que en la actualidad no hay un ensayo clínico prospectivo que evidencie superioridad de la RT + HT comparado con la cirugía. Está en curso un ensayo prospectivo randomizado, SPCG 15, que compara estas dos modalidades y tiene como principal *end point* la SVG, por lo que en los próximos años tendremos mejores evidencias.

La cirugía aporta múltiples beneficios a estos enfermos, desde la posibilidad de realizar una correcta estadificación, así como también su efecto pretendidamente curativo. Logra un mejor control local de la enfermedad, evitando los efectos adversos de la RT, evita la toxicidad precoz y alejada de esta, así como la aparición de neoplasias secundarias a esta. Puede diferir o quizás obviar la HT. Otra ventaja desde el punto de vista práctico es que si el paciente necesita tratamiento adyuvante con RT, es más factible aplicar la RT poscirugía que a la inversa, ya que la PR de rescate pos-RT tiene índices muy elevados de complicaciones intraoperatorias y secuelas.

La prostatectomía radical debe incluir exéresis de la próstata, tejido periprostático y vesículas seminales, que deberán ser enviadas a anatomía patológica para su estudio, en el que se determinará el Gleason final, la presencia de márgenes positivos y la invasión perineural. Deberá acompañarse de linfadenectomía. Varios estudios intentaron demostrar el beneficio de la extendida (abarca ganglios obtu-

radores, ílaeos internos y externos) versus el LDN estándar (zonas I y II, obturados e ílaeos externos). Los dos trabajos prospectivos con los que contamos hasta la fecha demostraron que no hubo diferencias en la sobrevida global ni una recaída bioquímica según el tipo de LDN realizada; por lo tanto, su principal beneficio es estadificar.

La LDN extendida es la más utilizada actualmente e incluye lateralmente el tejido fibroaereolar que rodea y se extiende medial a la arteria íliaca externa, la arteria íliaca interna y la bifurcación de la vena íliaca externa e interna como límite superior, el origen de la vena circunfleja superficial como límite inferior y la pared lateral de la pelvis en la fosa obturatriz como límite medial. Puede incluir los ganglios linfáticos del aspecto medial de la arteria íliaca común hasta el cruce de los uréteres. El estudio de Mattei mostró que dentro de esos límites se encontraba el 75 % del drenaje primario de la próstata comparado con un 38 % limitado a la estándar.

Desconocemos un dato importante previo al tratamiento como es el estatus sexual del paciente, que es de vital importancia a la hora de plantear la conservación de las bandeletas neurovasculares. Sabemos que, de no tener un buen estatus sexual, optaremos por la exéresis de ambas bandeletas; en caso contrario, de ser posible, intentaremos preservar la del lado contralateral del tumor. Esta puede realizarse por vía abierta, laparoscópica o robótica, siendo los resultados oncológicos exactamente los mismos. La elección dependerá de la experiencia de los cirujanos. Las ventajas de la cirugía laparoscópica pura o asistida por robot son menor dolor, menor sangrado y menor estadía hospitalaria. Si bien la mortalidad de la prostatectomía radical es inferior al 1 %, existen ciertas comorbilidades que afectan sustancialmente la calidad de vida del paciente, como la incontinencia urinaria —que ocurre en un 2-10 % luego del año de la cirugía—, la disfunción eréctil —del 30-60 %—, la estenosis de la anastomosis uretrovesical —en menos del 5 %— y la estenosis de uretra —en menos del 1 %—.

Radioterapia

Junto con la cirugía, la radioterapia representa un tratamiento de primera línea para estos pacientes. Debemos destacar que los tratamientos con RT representan por lo menos una biterapia asociando BT u HT o como terapia trimodal, asociando, además, QT, lo cual tiene implicancias en la calidad de vida, los efectos secundarios y los económicos. En las últimas décadas, la radioterapia ha evolucionado, logrando administrar altas dosis de radiación con menos efectos secundarios.

Existen estudios prospectivos que mostraron beneficios claros de RT combinada con HT comparado con radioterapia sola.

Las técnicas avaladas para esta enfermedad son la radioterapia externa, la braquiterapia y la terapia de protones. La radioterapia de brazo externo (EBRT) abarca la RT de intensidad modulada e hipofraccionada y la radioterapia esterotáctica guiada por imagen, con eficacias similares y mejor perfil de tolerabilidad y toxicidad para la IMRT, con menos toxicidad gastrointestinal y menor necesidad de rescate. La braquiterapia consiste en un implante intraprostático de material radioactivo permanente o transitorio. Este mecanismo es complementario a la RT previamente descrita y no se utiliza como monoterapia. Se realiza por equipo de radioterapia a dosis no inferiores a 70 Gy. Tiene como principales complicaciones la cistitis y la rectitis radica, la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria en menor frecuencia.

La hormonoterapia es otra forma de tratamiento complementario. Se basa en la dependencia hormonal del cáncer de próstata. La terapia de privación androgénica consiste en la supresión de síntesis o acción de andrógenos circulantes. Cuando optamos por irradiar a un paciente de alto riesgo, sabemos que debemos complementar el tratamiento con HT de dos a tres años.

Si bien la decisión terapéutica estará basada en el equipo multidisciplinario y en conjunto con el paciente, valorando sus preferencias, planteamos inicialmente un tratamiento quirúrgico basado en una PR + LND, recordando que estamos ante un paciente joven, con un tumor probablemente indiferenciado, sabiendo que existe un riesgo del 20 % de presentar *downstaging* histológico, pudiendo estar ante un Gleason menor, aportando mayor beneficio la cirugía. Esta representa una monoterapia que logra un control local de la enfermedad.

Concomitantemente, sabemos que, de presentar una recaída bioquímica, es más accesible realizar un RT de rescate o una terapia trimodal que una PR de rescate en un lecho prostático previamente irradiado, la cual es una cirugía más compleja, con mayor morbilidad, que realizan cirujanos de centros con experiencia. Además, como se comentó, la cirugía representa una monoterapia en comparación con los esquemas usados con RT, que, en principio, son una biterapia y, en algunos casos, una terapia trimodal, en los cuales se ven los mejores resultados oncológicos, con mayores efectos secundarios, secuelas y menor calidad de vida.

Por todo lo mencionado, se planteará una PR con LND extendida, por vía abierta o laparoscópica, según la disponibilidad y la experiencia del cirujano. Luego de realizada la PR + LND, se deberá hacer un seguimiento estricto de nuestro paci-

ente. Este resulta más práctico y sencillo realizarlo luego de la cirugía en base al PSA que se torna indetectable, en comparación con utilizar el nadir de PSA posradioterapia. Como sabemos, existen factores de riesgo para la recaída bioquímica: ISUP mayor a 2, pT3a (EEP) y márgenes positivos en la pieza. Estos elementos presentan un 50 % de riesgo de recaída a cinco años. Como mencionamos previamente, Dechipper es un estudio genómico de la muestra de anatomía patológica, que fue desarrollado para predecir el riesgo de afectación sistémica, luego de la PR. Posteriormente debemos valorar si realizaremos RT adyuvante o de rescate.

Este escenario es actualmente controversial. Los primeros ensayos clínicos (SWOG, ARO y EORTC) se orientaron a demostrar el beneficio de la RT adyuvante inmediata con resultados contradictorios. Actualmente tres ensayos clínicos (RADICALS, RAVES, GETUG y su metaanálisis respectivo, ARTISTIC) se centraron en demostrar el beneficio o no de un rescate precoz con RT frente a una adyuvancia inmediata. Los últimos ensayos clínicos demostraron que rescatar a un paciente precozmente no compromete el resultado oncológico y disminuye los efectos secundarios de la RT inmediata, y esta es la tendencia actual ante una falla bioquímica pos-PR. A pesar de esto, debemos consignar que un porcentaje no menor de pacientes incluidos en estos estudios no tenía indicación de adyuvancia (según los factores de riesgo previamente analizados), por lo que esto puede sesgar los resultados hacia el beneficio del rescate precoz. Por otro lado, tienen algunas diferencias conceptuales en los diseños (no inferioridad, puntos de corte para considerar la falla bioquímica, tiempo a la RT y valor del PSA para indicar el rescate). A pesar de todo esto, el tema sigue siendo controversial. Debemos recordar siempre que la decisión debe ser individualizada, dependiendo de las características del tumor y las preferencias del paciente.

Resumiendo, podríamos decir lo siguiente:

- Los factores pronósticos adversos para una recaída bioquímica son márgenes positivos, pt3, Gleason ≥ 8 y compromiso de VVSS (impactado aún más el *score* de Gleason y los márgenes positivos).
- Si bien el momento para indicar el rescate con RT puede ser discutible, la tendencia es a indicarlo con valores cada vez menores de PSA si el paciente tiene factores de recaída local. En este sentido, surgen los conceptos de rescate precoz y ultraprecoz. Este último implica iniciar RT de rescate frente a ascensos del PSA, aun con valores inferiores a 0,2 ng/ml.
- Los pacientes con márgenes positivos, pt3 y PSA-dt mayores al año tienen mayor riesgo de recaída local, por lo que rescatarlos precoz o

ultraprecozmente podría estar indicado y en estos casos es poco probable que el PET-Psma tenga indicación o impacto en la conducta terapéutica.

- Los pacientes con Gleason > 8, compromiso de VVSS y PSA-dt menor al año tienen más riesgo de recaída sistémica, por lo que en estos casos esperar valores de PSA que hagan al PET-Psma un instrumento válido para la toma de decisiones podría estar justificado antes de indicar el rescate local con RT.
- Dechipper puede ser de utilidad en aquellos pacientes en que el beneficio de la RT adyuvante inmediata sea considerado, ya que hasta un 60 % de los pacientes que por factores de riesgo clásicos podrían beneficiarse de la adyuvancia con Dechipper son reclasificados en un riesgo menor por el score genético, pudiendo quizás, así, evitar la RT.

Como mencionamos previamente, todas estas consideraciones deben ser analizadas e individualizadas según el paciente.

Seguimiento

Se ofrecerá un consejo genético con interconsulta con un genetista. Estamos frente a un paciente joven. Creemos que podría inferir en el pronóstico y el tratamiento. Solicitaremos mutaciones de la línea germinal (BRCA 1-2). El seguimiento será adaptado al paciente, con base en protocolos internacionales. Se recomienda PSA y examen físico cada tres meses durante el primer año, cada cuatro meses durante el segundo año, cada seis meses durante el tercer y el quinto año, y luego anual. En nuestro paciente esperamos encontrar un PSA < 0,1 ng/ml pos-PR.

Pronóstico

Sabemos que los resultados posteriores a la PR suelen ser excelentes, no inferiores a la RT + HT en cuanto a SVG y SV cáncer-específica.

PVI: Dependerá de las complicaciones perioperatorias de la cirugía.

PVA: En lo alejado, dependerá de la estadificación anatomopatológica definitiva (Gleason, márgenes, ganglios) y los valores del PSA en el seguimiento.

La SVG y cáncer-específica de la cirugía en pacientes con CaP de alto riesgo a diez y 15 años son altas, siendo del 75 % y del 60 %, respectivamente, sin diferencias grandes con respecto a las otras modalidades terapéuticas.

Sabemos que globalmente los pacientes con cáncer de próstata tienen buen pronóstico. Según el estadio y el diagnóstico precoz del enfermo, llevan a tratamientos que permiten curar al paciente. Las tasas más altas de mortalidad se observan en poblaciones afrodescendientes, mientras que la mortalidad más baja se evidencia en Asia.

Pronóstico funcional: La incontinencia de orina posterior a estos tratamientos se presenta en un 5-10 %. Si bien no hay evidencia suficiente de alto nivel para recomendar en forma sistemática ejercicios de recuperación de la musculatura perineal, *biofeedback* o electroestimulación perineal, existen trabajos que apoyan el inicio de estas medidas terapéuticas luego de la cirugía y centros que la realizan sistemáticamente. Más frecuente aún, hasta un 60 % de los pacientes presentan disfunción sexual eréctil asociada al tratamiento, por lo que se deben iniciar inhibidores de cinco fosfodiesterasa, como sildenafil para mejorar su función sexual, e, incluso, IIC de drogas vasoactivas precozmente. El orgasmo seco, el acortamiento peniano y la dispareunia también son citados como secuelas funcionales en la esfera sexual de estos pacientes. Otra complicación es la estrechez de la anastomosis hasta en un 1-2 %.

En suma

Estudiamos a un paciente de 60 años, afrodescendiente, tabaquista intenso, que presenta múltiples comorbilidades. Es referido por diagnóstico de cáncer de próstata localizado de alto riesgo, estadificado como un T2a Nx Mx. Hemos complementado la estadificación con estudios. Descartamos una enfermedad locorregional avanzada. Revisamos las diferentes opciones terapéuticas y optamos por la prostatectomía radical laparoscópica, con linfadenectomía extendida ilioobturatriz, con fines pretendidamente curativos, supeditado al resultado anatómopatológico. Iniciamos un seguimiento clínico estricto con TR, PSA y estudios imagenológicos.

Bibliografía

Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in

Globocan 2012. Int J Cancer, 2015

Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer.

Situación Epidemiológica del Uruguay en Relación al Cáncer. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2012-2016 Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2018.

- Directrices NCCN, Jau, 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.
- Briganti A, Joniau, S. Gontero P. et al. Identifying the best candidates for radical prostatectomy among patients with high risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61:584-592.
- Mahmood U, Levy LB, Nguyen PL, Lee AK, Kuban DA, Hoffman. Current clinical presentation treatment of localized prostate cancer in the United States. *J Urol* 2014;192 1650-6.
- Goldberg H. Baniel J. Yossepowitch O. Defining high risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2. 013_23:337.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69:428-435.
- García Garzón JR, Et al. PET/TC con 68Ga-PSMA en cáncer de próstata localizado, 2017.
- M. Roach III, M. De Silvio, C. Lawton et al, "Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation therapy oncology Group 9413. " *Journal of Clinical Oncology*, vol 21, no. 10, pp 1904-1911, 2010.
- Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of Chemotherapy with Docetaxel with Androgen suppression and Radiotherapy for localized High-Risk Prostate Cancer: The randomized Phase III nrg Oncology RTOG 0521. *Trial J Clin Oncol* 2019: 37:1159.

8

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración

Autor: Dra. Florencia Patrio

Corrector: Profesor director Dr. Levin Martínez

59 años, fumador, HTA.

Remitido por traumatólogo por dolor en la columna lumbar de seis meses de evolución con componente nocturno y mal manejo del dolor. Centellograma óseo que muestra hipercaptación de radiofármaco a nivel de L4 y L5, compatible con secundarismo óseo y radiografía de columna que evidencia lesiones osteolíticas y osteoblásticas a ese nivel. Como antecedentes de la enfermedad actual, refiere una disuria rápidamente progresiva, acompañada de una disminución de la potencia del chorro miccional y una polaquiuria diurna y nocturna.

TR: Próstata 50 g, pétrea, irregular, fija.

PSA: 7.

TAC: No dilatación de cavidades renales. Imagen compatible con conglomerados adenopáticos a nivel ilíaco bilateral de 2 cm a izquierda y 3 cm a derecha. Prostatomegalia.

PBP: Seis fragmentos positivos, más del 50 %, Gleason 8 (4 + 4) bilateral.

Agrupación sindrómica

Estamos frente a un paciente de SM, de 59 años, con factores de riesgo cardiovascular, como son la hipertensión arterial y el tabaquismo. En lo sindrómico, destacamos la presencia de un síndrome prostático atípico, dado por la presencia de STUI de instalación rápida y progresiva de tipo irritativo, como la disuria, y síntomas obstructivos, como la polaquiuria diurna, la nicturia y la disminución de la potencia del chorro miccional. Se acompaña de un síndrome doloroso de meses de evolución, dado por dolores óseos en la columna lumbar, con características de organicidad, como lo representa el componente nocturno y el mal manejo del

dolor. En lo físico, destacamos una prostatomegalia, con elementos patológicos al examen físico, sugestivos de malignidad, ya que se encuentra pétérea, irregular y fija, con un peso estimado de 50 g al TR. Por la negativa, descartamos la presencia de otros elementos clínicos que podría presentar nuestro paciente, como una repercusión general, un síndrome urémico, SFA y elementos de DSE. Este último elemento es un pilar fundamental. Deberíamos conocer el estatus sexual del paciente, dado que es un hombre joven y los tratamientos que podemos plantear pueden tener efectos negativos, lo que analizaremos más adelante.

Diagnóstico positivo

Por estar frente a un paciente SM de 59 años, con un tacto rectal patológico que, según la clínica, corresponde a un T3-T4, es decir, localmente avanzado, como analizaremos más adelante, y teniendo una PBP que confirma malignidad, hacemos un diagnóstico positivo de cáncer de próstata, entidad de diagnóstico clínico, humoral y de certificación anatomopatológica. La clínica se configura por los síndromes previamente analizados. Lo humoral lo analizaremos junto con la paraclínica, donde contamos con el PSA. Como toda patología tumoral, es fundamental contar con la patología, que nos determinará el tipo de tumor y su consecuente comportamiento. Planteamos estar ante una etapa avanzada de la enfermedad, dada la constatación de lesiones óseas y linfáticas, por lo cual decimos que estamos ante un CP avanzado que se presenta con debut metastásico.

Diagnósticos diferenciales

Dada la claridad del cuadro clínico y por contar con una PBP que confirma nuestro diagnóstico, no planteamos diagnósticos diferenciales.

Diagnóstico epidemiológico

El cáncer de próstata representa la neoplasia más frecuente en el hombre por encima de los 50 años. Su incidencia aumenta con la edad y con los antecedentes familiares directo de CP. Más del 90 % de los CP son esporádicos y solamente el 10 % son hereditarios. En nuestro país, ocupa el primer lugar en incidencia y representa la segunda causa de mortalidad en hombres, luego del cáncer de pulmón. Aproximadamente uno de cada tres hombres mayores de 50 años presenta evidencia histológica de CP, con una proporción significativa (80 %) de tumores pequeños, de menos de 0,5 cm de tamaño y de bajo grado, lo que sugiere que la mayoría son insignificantes clínicamente. La enfermedad metastásica de novo tiene una incidencia muy heterogénea en diferentes partes del mundo: es más

frecuente en América Latina y Asia, y, en promedio, un 25-30 % de los pacientes debutan en este escenario.

Diagnóstico etiopatogénico

La etiopatogenia de esta neoplasia es desconocida. Sabemos que es multifactorial y que participan factores hormonales, genéticos y epigenéticos en su génesis. Se reconocen varios factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, los cuales no están presentes en nuestro paciente. Destacaremos los más importantes, como la edad, la raza y los antecedentes familiares.

La edad es el factor epidemiológico más importante. Puede relacionarse con la oncogenética del cáncer de próstata, ya que en el envejecimiento se produce un daño oxidativo que puede llevar a la carcinogénesis. Es un elemento a considerar en este caso, ya que estamos ante un paciente joven que debuta con un Ca de P metastásico, no contando con *screening* previos con base en PSA y TR que nos alertaran de esta enfermedad. Igualmente, destacamos que el PSA se encuentra en un valor mucho menor de lo esperado para este estadio clínico, lo cual tiene connotaciones terapéuticas y pronósticas que profundizaremos más adelante. Sabemos que los pacientes que debutan con cáncer de próstata metastásico tienen un peor pronóstico que aquellos que recaen con metástasis luego de tratar el primario.

La etnia es otro factor de riesgo. Los pacientes afrodescendientes tienen una incidencia mayor y en el momento del diagnóstico presentan estadios más avanzados y tumores más indiferenciados con menor sobrevida. Esto se podría relacionar con factores hormonales, ya que se ha visto que presentan un % 15 más de testosterona circulante.

Los antecedentes familiares asocian dos a tres veces más de riesgo: un 2,5 si tiene antecedente de padre y aproximadamente cinco veces más de riesgo si tiene antecedente de un hermano. Solo aproximadamente el 9 % de los CP son por causa hereditaria, como se dijo previamente. Esto se define por tres o más parientes afectados o al menos dos pacientes que han debutado con CP de forma temprana (antes de los 55 años). La enfermedad hereditaria se asocia con una incidencia más temprana de la enfermedad, pero su agresividad y su curso clínico no parecen diferir.

Se han identificado mutaciones de la línea germinal de genes reparadores de ADN, con mayor frecuencia BRCA 2, ATM, CHECK 2, BCRA 1. En el estudio IMPACT se vio que las mutaciones del gen BRCA2 se asocian a un mayor riesgo de incidencia de

CP, a edades más tempranas, con tumores clínicamente significativos y asociando peores resultados luego del tratamiento local. Se reconocen múltiples genes, aún en estudio, implicados en el diagnóstico, el pronóstico y la terapéutica. El gen de fusión TMPRSS2-ERG (T/E) es un gen hallado en el tejido tumoral, cuya sobreexpresión estimula la migración y la proliferación celular. Entre los genes implicados y relacionados con el pronóstico, tenemos que el p53, de ser positivo, asocia a recaída bioquímica luego de la prostatectomía radical y el PTEN asocia Gleason > 7, metástasis ganglionar y también recaída bioquímica precoz. Desde el punto de vista práctico, estas mutaciones (PTEN_P53, BRCA2) podrían responder menos al tratamiento hormonal, haciéndose rápidamente resistentes a la castración, lo que podría hacer optar por QT como primera línea de la enfermedad metastásica, por ejemplo, o el uso de inhibidores PARP. El gen quimérico de fusión TMPRSS2-ERG (T/E) también fue estudiado con fines terapéuticos y se encontró una mejor respuesta a distintos fármacos.

Diagnóstico anatomopatológico

El 95 % corresponden a adenocarcinomas, tienden a ser multifocales y heterogéneos, y siguen un patrón papilar, cribiforme o acinar. El 5 % restante se representa por sarcomas (rabdomyosarcomas, más frecuentes en jóvenes, y leiomyosarcomas, más frecuentes en pacientes añosos), tumores neuroendocrinos (elevan la cromogranina A), carcinoma epidermoide y de células transicionales. El grado histológico de los adenocarcinomas constituye un importante factor pronóstico, relacionando el comportamiento biológico tumoral con el estadio tumoral y la sobrevida del paciente. El sistema más utilizado es el *score* de Gleason, que evalúa el patrón glandular y la relación glándula-estroma. Se clasifican en cinco grados, desde el grado 1 —lesiones bien diferenciadas— hasta el 5 —muy indiferenciadas—. Como los adenocarcinomas presentan más de un patrón histológico, el Gleason final está dado por la suma del grado del patrón predominante y un patrón secundario, lo que hace que las neoplasias más diferenciadas sean Gleason 2 y las muy indiferenciadas Gleason 10. Cuanto más alto el score, mayor probabilidad de extensión extracapsular, metástasis ganglionares y a distancia.

Es fundamental contar con una primera biopsia de próstata de calidad, la cual es categórica, idealmente realizada por un técnico experimentado. Debe informar el volumen prostático, el número de cilindros —que incluye al menos 12 muestras—, la longitud de los cilindros —mínimo 10 mm cada uno—, la topografía exacta de la lesión con patrón de Gleason predominante y secundario, su extensión en mm y el porcentaje estimado de la lesión dentro de cada cilindro. De

contar con estos ítems, estaremos ante una biopsia de calidad y, aun así, sabemos que existe un 30 % de subestadificación. El 60 % de los pacientes con Gleason 6-7 presentan una enfermedad localizada a la próstata, mientras que el 80 % de los pacientes con Gleason ≥ 8 presentan una enfermedad extracapsular o metástasis a distancia, como es nuestro caso.

La Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) estratificó en diferentes grupos a los pacientes según el *score* de Gleason final, lo cual permitió estratificar el riesgo y el pronóstico de manera uniforme. Nuestro paciente tiene una biopsia cuyo valor de Gleason es 8, correspondiente a un estadio ISUP 4. Nuestro informe nos aporta el tipo histológico. Sabemos que presenta un Gleason 8 (4 + 4) en más del 50 %, por lo que estamos ante un CP de alto riesgo por Gleason, el cual es un factor pronóstico independiente que aumenta la probabilidad de morir por esta enfermedad. Por frecuencia, sabemos que el tipo histológico predominante es el adenocarcinoma, pero nuestro paciente presenta un PSA de 7, muy bajo en relación con el escenario en que se presenta, lo cual puede corresponder a un tipo indiferenciado y más agresivo o presentar otros subtipos histológicos.

Diagnóstico de estadificación

Para estadificar utilizaremos el sistema TNM, como recomiendan las guías europeas y americanas de urología, donde el T informa del tumor primario —incluyendo el tamaño tumoral, el compromiso de la cápsula y la invasión de estructuras adyacentes—; el N, de metástasis ganglionares, y el M, a distancia. Con los datos aportados estadificamos inicialmente a nuestro paciente como un T3-T4, dado que compromete estructuras adyacentes, siendo fija e inmóvil. Para discernir entre un T3 o T4, deberíamos tener conocimiento de la relación con el pubis. De estar frente a un enyesado pélvico, sabemos que es un T4. Sabemos que la presencia de STUI atípicos suelen deberse a la infiltración del trigono vesical, siendo al menos un T3.

Como mencionamos, estamos frente a una enfermedad avanzada, siendo N1 (metástasis linfáticas regionales), M1b, dada la presencia de metástasis óseas, correspondiendo a un estadio IV. Nuestro paciente debuta con un cáncer de próstata metastásico, por lo cual debemos definir si es de alto volumen y alto riesgo. Igualmente, sabemos que lo que determina el peor pronóstico de este enfermo es el debut metastásico, teniendo un comportamiento de la enfermedad más agresivo, con casi la mitad de sobrevida que aquellos a los que se diagnostica con un tumor primario localizado, se tratan y luego recaen con metástasis. Se estima que los pacientes con debut metastásico tienen una SVG de tres años con solo la

castración. A su vez, los pacientes con debut metastásico suelen tener un Gleason más alto en la biopsia y menor tiempo de sensibilidad a la castración, y asocian un PSA más alto.

Con los datos aportados no podemos afirmar que estamos ante un CP metastásico de alto volumen, definido en el estudio CHAARTED como la presencia de la enfermedad visceral o cuatro o más metástasis óseas, localizándose algunas de ellas fuera de la pelvis y de la columna vertebral. Para definir un alto riesgo nos basaremos en el estudio LATITUDE, que define a los pacientes de alto riesgo como aquellos con dos de tres de estos criterios: Gleason ≥ 8 , tres o más lesiones óseas y la presencia de una enfermedad visceral.

Diagnóstico de extensión lesional

Analizaremos la extensión en lo local, lo regional y lo sistémico. La diseminación se da por contigüidad en lo local, vía linfática en lo regional y a distancia por vía hemática. En lo local, el compromiso de los surcos laterales corresponden a un T3. Si hay una insuficiencia renal que no mejora con la SV, indicaría que existe un compromiso ureteral o vesical, o adenopatías que generen una compresión extrínseca. Si hay incontinencia de orina, puede existir infiltración del esfínter externo correspondiente a un T4. Si se compromete el tránsito digestivo, puede ser por compromiso rectal, siendo T4 también. En lo regional, se disemina por vía linfática hacia los ganglios obturadores, ilíacos internos y externos, retroperitoneales, presacros e hipogástricos. Puede haber un edema de MMII por compresión de las estructuras venosas por los mismos ganglios. A distancia por frecuencia, el compromiso metastásico es óseo. También puede generar metástasis encefálicas, hepáticas, pulmonares, suprarrenales, conglomerado de Troisier, testículo, generando una repercusión general en etapas avanzadas.

Diagnóstico de asociación lesional

Nuestro paciente no presenta otras patologías quirúrgicas ni urológicas asociadas.

Diagnóstico de complicaciones

Nuestro paciente se presenta con una historia de dolores óseos, que confirmaron ser de origen metastásico de su cáncer de próstata. Debemos hacer énfasis en que actualmente podremos encontrarnos ante una urgencia oncológica, con un posible riesgo de fracturas patológicas y compresión medular, lo cual conlleva un

tratamiento temprano y agresivo. Sabemos que el riesgo de lesión medular se encuentra presente si hay un compromiso del muro posterior vertebral. Por otra parte, los huesos largos son aquellos que se ven más afectados con fracturas patológicas. Ahondaremos más adelante en los respectivos estudios, como RNM o TC como estudio complementario del compromiso óseo. La presencia de síntomas irritativos puede deberse a un compromiso del trigono o cuello vesical, mientras que los obstructivos pueden deberse no solo a un compromiso del cuello, sino también a una infiltración uretral.

Diagnóstico de terreno

Estamos frente a un paciente joven, de 59 años, con FR CV, por lo cual pensamos que presenta un buen o moderado terreno anestésico-quirúrgico, con un *performance status* Karnofsky próximo a 80 o ECOG 1-2, de importancia en el tratamiento a implementar.

Paraclínica

Solicitaremos la paraclínica para valorar las repercusiones y la extensión lesional, y en vistas a nuestro tratamiento. Comenzaremos analizando brevemente la PC aportada por la historia. Contamos con un PSA, glicoproteína sérica próstata-específica, pero no cáncer-específica, útil para el diagnóstico, la estadificación, el pronóstico y el seguimiento en pacientes con cáncer de próstata. Es uno de los pilares diagnósticos para esta enfermedad, indicado a partir de los 50 años en la población masculina general y a un PSA entre 40-50 años en los que presentan mayor riesgo de CP. Nuestro paciente presenta un PSA alterado para su edad. Se aceptan hasta 3,5 ng acorde a su rango etario según los nomogramas utilizados. Es relevante mencionar que esperamos un PSA mucho mayor que 7 para un paciente con cáncer de próstata metastásico, que suele superar el valor de 20 ng/ml.

Se le solicitó oportunamente una biopsia prostática, dado que presenta un TR patológico con elementos sugestivos de malignidad, lo cual es una indicación de biopsia independiente del valor de PSA. El TR en estos casos tiene un valor predictivo positivo muy alto. La punción biopsica prostática debe ser realizada por un técnico entrenado y debe cumplir los estándares de calidad comentados previamente. En este caso, nos informó seis fragmentos positivos, más del 50 %, Gleason 8 (4 + 4) bilateral. Al estar frente a un cáncer de próstata metastásico, por criterios LATITUDE, como mencionamos previamente, estamos frente a un paciente de alto riesgo. Como sabemos, el Gleason se homologa a la estructura

de los adenocarcinomas. Los tumores sarcomatoides, neuroendocrinos y otras variables histológicas no se expresan en el score de Gleason. Contamos con una TC abdomino-pélvica, con fines estadificadores, la cual cumple con el objetivo de descartar metástasis viscerales y la presencia de conglomerados ilíacos bilaterales. Destacamos la ausencia de una uropatía obstructiva alta, que, como analizamos, puede ser una complicación de tumores T3-T4, por compromiso local.

Complementaremos con una tomografía de columna en la urgencia, ya que estamos frente a un paciente con dolor óseo. Por las características analizadas, debemos descartar un compromiso del muro posterior. Dado que el centellograma es un estudio coordinado, en la urgencia optaremos por una tomografía de columna y eventualmente RNM, según la disponibilidad. Se solicitó una radiografía de columna, que informó lesiones osteoblásticas y osteolíticas en la columna lumbar. Sabemos que las lesiones características del adenocarcinoma son blásticas, por lo que la presencia de lesiones osteolíticas nos advierte de la presencia de otro subtipo histológico con mayor agresividad. A su vez, las lesiones líticas nos deben hacer plantear un diagnóstico diferencial con otro tipo de tumor primario, más allá de que no es el caso de nuestro paciente, ya que contamos con una anatomía patológica definitiva. Contamos con un centellograma óseo con tecnecio 99, estudio oportunamente indicado en este paciente, dados la consulta por dolores óseos y su cuadro clínico, de elección para la estadificación y la mayor definición de las lesiones óseas evidenciadas en la radiografía de columna. El estadio y el Gleason de este paciente son predictores de un resultado del centellograma óseo positivo, no así su PSA, que se encuentra en un rango menor a 20. Nos informó la presencia de hipercaptación del radiofármaco a nivel de L4 y L5, compatible con un secundarismo óseo.

Es fundamental hacer énfasis en la salud ósea de nuestro paciente. Sabemos que con la edad hay una pérdida de masa ósea. En hombres mayores de 60 años, entre un 10 a un 25 % tienen osteoporosis, mientras que en los pacientes portadores de cáncer de próstata con tratamiento hormonales asciende a un 80 % la pérdida de masa ósea y hasta un 38 % la prevalencia de osteoporosis. Por lo antes mencionado, solicitaremos una densitometría ósea, estudio no invasivo que nos brindará información sobre la presencia de osteopenia u osteoporosis, sabiendo que contamos con fármacos para brindarle protección, como analizaremos más adelante.

No solicitaremos PET PSMA, dado que nos encontramos ante un paciente en la etapa metastásica. Representa una herramienta diagnóstica por imagen nuclear capaz de estudiar celular y metabólicamente diferentes órganos. El PSMA es un ligando del Ag próstata-específico de membrana que se expresa entre ocho y diez

veces más en CP con respecto a una próstata normal. Presenta una mayor expresión en carcinomas pobremente diferenciados, como puede ser nuestro caso, hormonorresistentes y metastásicos.

Solicitaremos, además, la paraclínica de valoración general y en vistas al tratamiento:

- **Hemograma:** Valorar las tres series, pudiendo encontrar anemia inflamatoria, por la neoplasia.
- **Funcion renal:** Importante conocer la función, dado que presenta un compromiso locorregional ganglionar que puede afectar por compresión extrínseca, generando una uropatía obstructiva alta, y tiene connotaciones en el tratamiento, como veremos más adelante.
- **Ionograma con calcemia:** Sabiendo que la hipercalcemia es un elemento de mal pronóstico.
- **FyEH:** Sabiendo que la alteración en enzimas hepáticas y la FA y GGT son sugestivas de compromiso tumoral a nivel hepático.
- **Ex orina con sedimento y UC chorro medio:** Interconsulta con anestesista, oncólogo y radioterapeuta.

Tratamiento

Estamos frente a un paciente de 59 años, con un CP con un debut metastásico que, a pesar de no ser de alto volumen, es de alto riesgo y se presentó como debut metastásico, por lo cual debemos iniciar el tratamiento de forma intensificada y precoz, sabiendo que estamos frente a una potencial urgencia oncológica, dado el compromiso óseo y el eventual riesgo de eventos óseos relacionados. El objetivo de tratar de forma intensa y precoz este escenario de la enfermedad es el mejor control sistémico de la enfermedad con una mejora sustancial en la SV. Será multidisciplinario, en conjunto con oncólogo y radioterapeutas, acompañándonos de los colegas de psicología médica, por el impacto que conlleva ser portador de una patología tumoral.

La base del tratamiento es la dependencia hormonal del cáncer de próstata. Existen poblaciones de células andrógeno-dependientes y otras andrógeno-independientes en el cáncer de próstata. La proporción de estas dos poblaciones varía en cada tumor, lo que hace que la respuesta al tratamiento hormonal sea imprevisible. La instauración de la terapia de privación androgénica (TDA) se acompaña

de respuestas clínicas objetivas en la gran mayoría de los pacientes, mejorando el dolor óseo, generando una ganancia de peso y un bienestar general, disminuyendo el volumen tumoral y evitando la progresión de las metástasis. La TDA tiene un costo para el paciente cuando hablamos de efectos adversos. Bajando los niveles de andrógenos, se genera una disminución de la libido y DSE, efectos CV y metabólicos, osteoporosis, etcétera.

La supresión de la testosterona puede ser realizada de las siguientes formas:

- Orquiectomía bilateral.
- Agonistas LH-FSH (leuprolida, goserelina, buserelina, triptorelina).
- Antagonistas GnRh (degarelix).
- Antiandrógenos no esteroideos (bicalutamida, flutamida, nilutamida).
- Antiandrógenos esteroideos (ciproterona).

No hay evidencia de que una terapia de privación androgénica sea mejor que otra. Sabemos que así hay un beneficio al aplicar un bloqueo central + periférico, es decir, cuando utilizamos un análogo + Abi/Apa o Enza, más aún en este tipo de pacientes, en los que hay un debut metastásico y debemos ser rápidos e intensos respecto al tratamiento. Sabemos que a largo plazo la orquiectomía y la TDA médica no presentan diferencias en cuanto a los resultados y los beneficios. Igualmente, no debemos olvidar la edad y el perfil psicosocial del paciente a la hora de ofrecer la orquiectomía, siendo una decisión conjunta, previo consentimiento. La administración del tratamiento hormonal puede ser intermitente o continuo, viéndose un mayor beneficio con el tratamiento continuo. Cuando hablamos de terapia intermitente en algunos pacientes, lo justifica la intención de retrasar la hormonorresistencia y mejorar los efectos adversos del tratamiento.

Actualmente, a partir del estudio LATITUDE, sabemos que tratar a este grupo de pacientes únicamente con TDA es insuficiente (análogos y antiandrógenos antiguos). Por lo tanto, deberemos complementar el tratamiento con nuevas drogas. Contamos con varias opciones, como el doxetacel, la abiraterona, la enzalutamida y la apalutamida, sabiendo que el mayor beneficio en SVG se ve en pacientes de alto riesgo y volumen con una enfermedad agresiva. Igualmente, LATITUDE fue positivo para ambos escenarios, de bajo y alto volumen. La TDA + QT con doxetacel, como refleja el estudio CHARTED, mejora la SVG en 13 meses respecto a aquellos pacientes a los que solo se les realiza la castración, prolongando el tiempo a la resistencia a la castración, sabiendo que la población que más se beneficia de este tratamiento son pacientes como el nuestro, de debut metastásico.

Podremos optar por este tratamiento siempre que no existan contraindicaciones, como edad avanzada, mal *performances status*, insuficiencia renal u otras comorbilidades. También se comprobó en el estudio STAMPEDE el beneficio del agregado de doxetacel a este grupo de pacientes.

Otra opción es agregar acetato de abiraterona a la TDA, asociado a la prednisona en estos pacientes con CPSC, valorado en el estudio STAMPEDE y LATITUDE, viendo una mejora en SVG de tres años y en SV libre de eventos óseos, viéndose su mayor beneficio en la enfermedad metastásica de alto riesgo, aunque, como mencionamos previamente, LATITUDE demostró resultados positivos del tratamiento con abiraterona en bajo riesgo. El abiraterona es un inhibidor de la enzima CYP17. Es de alto costo y de administración continua. Si bien puede economizarse usando genéricos en dosis bajas de 250 mcg, asociado a ingestas de alto contenido lipídico para mejorar la absorción, destacamos que esto último está siendo evaluado en estudios de fase II, cuyo end point primario es el descenso de PSA respecto al tratamiento y no así la SVG. Sabemos que si comparamos ambas drogas, doxetacel y abiraterona, tienen el mismo impacto en la sobrevida global de estos pacientes. El abiraterona mostró un mejor SV libre de falla, lo cual tiene en consideración el PSA, que tiene un descenso más pronunciado con la abiraterona que con el doxetacel.

En cuanto a la calidad de vida, sabemos que los pacientes que usan abiraterona mejoran rápidamente, mientras que aquellos que se tratan con QT con doxetacel tienen una peor calidad de vida inicial, ya que están cursando una QT con efectos adversos, pero luego, con el control de la enfermedad, rápidamente mejoran, mostrando una similar calidad de vida entre ambos tratamientos al año. Los resultados recientes de STAMPEDE respecto al uso de quimioterapia con doxetacel a largo plazo están demostrando cierta inferioridad de la QT respecto al BAC con HT y nuevos antiandrógenos, por lo cual la tendencia actual recomienda reservar QT en caso de no acceder a nuevos antiandrógenos o factores posibles de hormonorresistencia, como una histología diferente al adenocarcinoma, PSA bajo o tumores altamente indiferenciados. El agregado de enzalutamida + TDA, valorado en el estudio ENZAMET, mostró un beneficio significativo en la SVG. Valoró también la terapia trimodal con TDA + doxetacel y enzalutamida concurrente, sin demostrar un beneficio en SVG, dada su alta toxicidad CV y neurológica, con un alto porcentaje de abandono del tratamiento. Por último, otra opción de hormonoterapia es agregar apalutamida a la castración, lo cual valoró el estudio TITAN, reflejando mejoras en SVG. Se realizó también un triplete con TDA, Apa y doxetacel, de forma secuencial, y no demostró beneficios en SVG. Contamos con otras

drogas en estudio, como la darolutamida, que se encuentra en la fase III, siendo prometedora, con resultados preliminares alentadores.

Con respecto al tratamiento del primario, podemos apoyarnos en la clasificación de CHARDTEED, según el volumen. Sabemos que en pacientes de alto volumen el tratamiento del primario no demuestra beneficios en comparación con el tratamiento sistémico o en conjunto con este, por lo cual en pacientes de alto volumen optaríamos por TDA, en conjunto con alguna de las drogas previamente mencionadas, según su disponibilidad. Existe un beneficio para pacientes de bajo volumen con pocas metástasis con el uso de RT del tumor primario, como se demostró en un brazo de STAMPEDE. De aquí parte el concepto biológico de *autosembrado* tumoral, según el cual las células tumorales recirculan desde el primario hasta las metástasis y entre estas, por lo cual se genera una cascada metastásica caótica, por lo que el tratamiento dirigido podría beneficiar a determinados pacientes.

No podemos hablar del tratamiento de nuestro paciente sin mencionar el cáncer de próstata oligometastásico, que definimos con la presencia de hasta cinco lesiones menores a 5 cm. Basándonos en esto, se le podría ofrecer un control local de las metástasis con radiocirugía o RT estereotáxica. El objetivo de esto es que la RT a altas dosis localizada a nivel de las metástasis puede controlar la enfermedad. Varios estudios en fase II, como el STOMP *trial*, ORIOLE *trial*, PEACE-1, STOPCAP y POPSTAR, intentan demostrar el beneficio del tratamiento dirigido a las metástasis (TDM).

El STOMP *trial* compara un grupo de pacientes con ADT versus otro grupo con cirugía RT, con resultados prometedores para los pacientes que reciben cirugía RT, aumentando la supervivencia libre de 21 meses y disminuyendo el tiempo en generar resistencia a la castración. Por otro lado, el ORIOLE *trial* compara la vigilancia de las metástasis versus SRBT a un grupo de pacientes, donde los resultados preliminares demuestran una SV 61 % versus un 19 % a favor de la SRBT. Por otro lado, POPSTAR es el primer estudio que demuestra el impacto de la SRBT en el cáncer de próstata oligometastásico, donde demostró un aumento en la SV global en aquellos pacientes con primario controlado y SRBT a nivel de metástasis, logrando una SV a cinco años del 42 %.

Con respecto a nuestro paciente, discutiremos el tratamiento en conjunto, según las preferencias y la disponibilidad. Inicialmente plantearemos realizar la terapia de privación androgénica. Como mencionamos previamente, la orquiectomía bilateral nos permitirá lograr una disminución franca de la testosterona en 24 horas. Igualmente, es un punto a discutir con el enfermo, ya que en un hombre joven puede tener un gran impacto psicosocial. Optaremos por asociar QT con

doxetacel, dado que es un paciente con un buen terreno AQ, que no presenta contraindicaciones para este tratamiento, sabiendo que presenta un beneficio significativo en SVG, tiempo a la progresión y la recurrencia. Una vez controlado el tumor primario, estadificaremos nuevamente al enfermo, con el objetivo de valorar la presencia de metástasis. Actuaremos en consecuencia según los hallazgos, basándonos en el beneficio del tratamiento dirigido en pacientes oligometastásicos. Debemos recordar que estamos ante un tumor indiferenciado, que presentó metástasis osteolíticas, lo que apoya nuestra decisión de realizarle quimioterapia, sabiendo que los tratamientos hormonales tienen un efecto menor.

En nuestro medio, el doxetacel es un tratamiento quimioterápico accesible y de bajo costo con respecto a los nuevos tratamientos hormonales. Actualmente también contaremos con disponibilidad de apalutamida. Se realizarán seis ciclos de doxetacel con una dosis de 75 mg, acompañado de dexametasona, asociado a factores estimulantes de colonias y granulocitos, reduciendo la neutropenia febril y la toxicidad. Como se dijo, en el inicio se ve una disminución de la calidad de vida de los pacientes, dados los efectos adversos conocidos que presenta, mejorando rápidamente con el control local de la enfermedad. Varios estudios han comprobado que en la evolución tiene similares o menores efectos adversos que los tratamientos continuos hormonales. Inicialmente apoyaremos el tratamiento de las lesiones óseas con vitamina D y calcio.

Respecto al uso de bisfosfonatos o denosumab en la prevención de eventos óseos, los *trial* actuales demuestran su beneficio en otro escenario, como es el cáncer de próstata resistente a la castración. Si extrapolamos estas drogas a nuestro paciente, cobrarán un rol de prevención siempre y cuando tengamos una densitometría que nos muestre una pérdida de masa ósea, sabiendo que al iniciar TDA perpetuaremos la osteopenia (se disminuye de un 2 % a un 6 % la masa ósea a dos años de tratamiento con TDA). Para el dolor óseo no controlado, se puede indicar en la evolución una radioterapia analgésica paliativa o una cirugía en caso de riesgo de compresión medular. Una vez que tengamos el resultado de CO/RNM columna, la valoración por el equipo de traumatología será un pilar fundamental, principalmente para la valoración de los eventos óseos posibles.

Seguimiento

Será adaptado al paciente y al tipo de tumor. Se realizará un control clínico de las posibles complicaciones asociadas a los tratamiento planteables, PSA e imágenes. Luego de la orquiectomía, esperamos que el valor de testosterona del paciente descienda francamente, estando en el rango de castración a las 24 horas, siendo

menor a 50 ng/dl. En conjunto con esto, seguiremos al paciente con PSA. Solicitaremos TC y CO a los tres meses para valorar la progresión lesional. Supeditados a los resultados, continuaremos con el seguimiento.

Pronóstico

El pronóstico funcional dependerá de los efectos secundarios que presente el paciente al tratamiento precoz y agresivo que se le plantea, relacionados tanto con la TDA como con la QT. El pronóstico vital inmediato dependerá de la respuesta al tratamiento. Dependerá también de las complicaciones asociadas a su enfermedad, como las fracturas patológicas y la compresión medular. El PVA dependerá de su respuesta al tratamiento sistémico planteado y al control de la enfermedad, sabiendo que estamos ante una enfermedad en estado avanzado, con una SVG baja y con tendencia a la resistencia a la castración y necesidad de intensificar el tratamiento en el futuro. La SV de estos pacientes con enfermedad avanzada ronda el 30 % a los cinco años.

Profilaxis

Se debe estimular el *screening* en la población general, como está establecido, y precozmente en los individuos de alto riesgo (familiares del paciente, la raza, etcétera). Existen factores relacionados a una dieta mediterránea, así como también al ejercicio físico y al cese de hábitos tóxicos, como el tabaquismo.

En suma

Estamos frente a un paciente joven, de 59 años, con FRCV y un buen terreno AQ, que se presentó con un diagnóstico clínico, humoral y patológico de cáncer de próstata de alto riesgo, correspondiendo a un Gleason 8, con un probable tumor indiferenciado estadificado como T4 N1 M1b, dado el compromiso ganglionar y óseo. Debuta con un CP metastásico de alto riesgo, por lo cual realizamos un tratamiento intenso y precoz, en el que planteamos la terapia de supresión androgénica con base en la orquiectomía bilateral y el inicio precoz de QT con doxetacel.

Bibliografía

- Agarwal N., McQuarrie K., Bjartell A., et al. *Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebocontrolled, phase 3 study*. Lancet Oncol 2019; 20:1518.
- Armstrong A. J., Szmulewitz R. Z., Petrylak D. P., et al. *ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer*. J Clin Oncol 2019; 37:2974.:
- Chi K. N., Chowdhury S., Bjartell A., et al. *Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study*. J Clin Oncol 2021; 39:2294.
- Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer. *Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2012-2016. Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2018*.
- Davis I. D., Martin A. J., Stockler M. R., et al. *Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med 2019; 381:121.
- Directrices de la EAU. Edén. presentado en el Congreso Anual de la EAU, Milán 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Directrices NCCN, Jau, 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.
- Ferlay, J., et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012*. Int J Cancer, 2015.
- Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodríguez-Antolin A., Alekseev B. Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., Sulur G., Luna Y., Li S., Mundle S., Chi K. N. *Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987939.
- James, N. D., et al. *Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the docetaxel era: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)*. Eur Urol, 2015. 67: 1028.
- Kyriakopoulos C. E., Chen Y. H., Carducci M. A., Liu G., Jarrard D. F., Hahn N. M., Shevrin D. H., Dreicer R., Hussain M., Eisenberger M., Kohli M., Plimack E. R., Vogelzang N. J., Picus J., Cooney M. M., García J. A., Di Paola R. S., Sweeney C. J. *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial*. J Clin Oncol. 2018 Apr 10; 36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29384722; PMCID: PMC5891129.

- Ryan Phillips, MD, PhD; William Yue Shi, BS; Matthew Deek, MD; Noura Radwan, MD; Su Jin Lim, ScM; Emmanuel S. Antonarakis, MD; Steven P. Rowe, MD, PhD; Ashley E. Ross, MD, PhD; Michael A. Gorin, MD; Curtiland Deville, MD; Stephen C. Greco, MD; Hailun Wang, PhD; Samuel R. Denmeade, MD; Channing J. Paller, MD; Shirl Dipasquale, MS, RN; Theodore L. DeWeese, MD; Daniel Y. Song, MD; Hao Wang, PhD; Michael A. Carducci, MD; Kenneth J. Pienta, MD; Martin G. Pomper, MD, PhD; Adam P. Dicker, MD, PhD; Mario A. Eisenberger, MD; Ash A. Alizadeh, MD, PhD; Maximilian Diehn, MD, PhD; Phuoc T. Tran, MD, PhD. *Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial.* JAMA Oncol. 2020;6(5):650-659. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147 Published online March 26, 2020.
- Tilki D., Evans C. P. Re: *Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial.* Eur Urol. 2019 Mar;75(3):535-536. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.011. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30466892.

Corrección de estilo: Karina Puga
Diseño y maquetación: Ser Gráficos