

CAPÍTULO 6.

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.

Dr. Rodolfo Matheus, Dr. Hermes Pérez, Dr. Paul Escobar La Riva, Dr. Erick Moreira, Dr. Ariel Kaufman, Dra. Luisa Suarez, Dr. Pedro González J., Dra. Josemar Jiménez, Dr. Javier Pérez.

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE BAJO RIESGO.

Serán incluidos en este grupo todos los pacientes $\leq T2a$ con PSA < 10 ng/dl y Gleason ≤ 10 . Muchos hombres con Cáncer de Próstata (CaP) localizado no recibirán beneficio del tratamiento definitivo y 45% de los hombres con CaP detectado por antígeno prostático específico (PSA) pueden ser candidatos al tratamiento diferido.

El aspecto primordial y más importante a tomar en cuenta para poder tomar decisiones en cuanto al tratamiento más adecuado y óptimo de los pacientes con Cáncer de Próstata es la Expectativa de vida.

Para determinar este factor se pudiese utilizar la Escala de Comorbilidad de Charlson o cualquier otra herramienta de cálculo de expectativa de vida. Una más precisa pudiese ser la del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) que se ajusta específicamente a pacientes con Cáncer de Próstata.

En el Cáncer de Próstata localizado de bajo riesgo T1a-T1b ($<5\%$ - $>5\%$ de tumor incidental en resección transuretral de próstata) no está plenamente objetivada la conducta que debemos asumir.

Actualmente no hay diferencias en cuanto a nuestra actuación en estos dos escenarios. El Gleason y los valores del PSA pre y post RTU (resección transuretral) parecieran ser lo más determinante a la hora de establecer conductas terapéuticas:

- A todos los Pacientes con expectativa de vida >10 -15 años se les debe realizar re-estadificación con Resonancia Magnética multiparamétrica de próstata y biopsia prostática según resultados. Así, en caso de que consigamos lesiones PI-RADS 4-5 será mandatorio la realización de una biopsia de próstata, y si no encontráramos en ella malignidad y el

PSA posterior a la RTU es bajo, entonces se optará solo por seguimiento.

- En los Pacientes con menos de 10 años de expectativa de vida se optará por la observación de entrada y tratamiento hormonal diferido oportuno.
- En caso de T1c-T2a y Grupo grado I (Gleason ≤ 6 y PSA < 10) podría ser prescindible realizar un estudio de extensión a distancia.

En ese grupo de pacientes para definir el tratamiento a seguir, es imprescindible que el paciente conozca los pros, contras y efectos adversos de todas las alternativas terapéuticas, lo cual será oportunamente descrito y explicado con detalle por el respectivo especialista:

Vigilancia Activa (VA):

Se ofrecerá como primera opción a pacientes que cumplan criterios *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (PRIAS): T1-T2a, Grupo grado I (Gleason ≤ 6), PSA ≤ 10 y biopsia con ≤ 2 cilindros con tumor y < 50 % de afectación de cada cilindro (o con afectación ≤ 5 mm), edad < 75 años o con expectativa de vida > 10 años.

Podrán incluirse pacientes con PSA > 10 solo cuando su densidad de PSA sea menor a $0,15$ ng/ml/cm³ (próstatas de gran volumen).

Se indicará a los candidatos que la entrada definitiva en VA dependerá de los resultados de la RM prostática. La RM se hará no antes de 6-8 semanas de realizada la biopsia, pero sí dentro de los 3 meses posteriores a la biopsia diagnóstica.

Según los resultados de la RM:

- RM sin lesión sospechosa: VA.
- RM con lesión PI-RADS 4 o 5: se indicará al paciente que para ser incluido en VA se deberá realizar una nueva biopsia que incluya las lesiones sospechosas (en 1-2 meses).
- RM con lesión PI-RADS 3: el paciente entrará en VA, a menos que la densidad del PSA sea $> 0,15$ ng/ml/cm³, en cuyo caso se realizará una biopsia dirigida.

Seguimiento:

- PSA: se realizará cada 6 meses.
- TR: se realizará al menos una vez al año.

- Biopsia de reclasificación: ésta se realizará a los 12 meses de la biopsia diagnóstica (salvo si fuera realizada una rebiopsia precoz por RM positiva al reclutamiento).
- RM de próstata anualmente.
- Biopsias posteriores a los 4, 7 y 10 años, o antes si hay cambios de parámetros clínicos sospechosos por progresión clínica.

Indicación para Tratamiento Activo:

Biopsias con grupo grado ≥ 2 (Gleason ≥ 7), >2 cilindros con tumor y PSA *Doubling Time* (PSADT) <3 año. En caso de aumento de la Lesión Índice por RM, se tendrá que confirmar la progresión por biopsia dirigida y sistemática.

En el recuento del número de los cilindros positivos, los cilindros con tumor de biopsias dirigidas se contabilizarán como =1 (p. ej., Gs 3+3 en 1/12 cilindro en biopsia sistemática y Gs 3+3 en 2/4 en biopsia dirigida, el total será de 2 cilindros positivos).

Prostatectomía Radical (PR) sin Linfadenectomía (LDN):

Se indicará en pacientes ≤ 70 años con expectativa de vida >10 años. Puede proponerse PR a pacientes mayores de 70 años y en muy buen estado general previa discusión y análisis del caso. Se hará una técnica con preservación neurovascular en pacientes potentes.

La técnica quirúrgica ofrecida dependerá de la capacidad y habilidad del cirujano, dejando en claro las ventajas relativas inherentes al abordaje mínimamente invasivo y los costos del procedimiento (abierto, laparoscópica y/o robótica).

Con recomendación de abordaje laparoscópico y/o robótico en pacientes jóvenes. Al momento de la indicación quirúrgica, valorar riesgos asociados, comorbilidades e Índice de Masa Corporal (IMC). Con un IMC >30 , la PR no debería ser la primera opción.

Radioterapia (RT):

Será la primera opción en pacientes >70 años o muy obesos (IMC >30). También es una opción en pacientes <70 años no aptos para cirugía por comorbilidades o que no acepten las complicaciones del tratamiento quirúrgico.

Braquiterapia (BQT):

Puede indicarse BQT a pacientes con una esperanza de vida >10 años, ausencia de enfermedades concomitantes que provoquen riesgos quirúrgicos inaceptables, volumen prostático ≤ 60 cm³, International *Prostate Symptom Score* (IPSS) ≤ 15 , $Q_{\text{máx}} \geq 15$ ml/s y sin antecedentes de adenomectomía. La RTU de próstata previa, es una contra- indicación relativa.

Crioterapia o HIFU (Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad) Total:

Puede ofrecerse a pacientes con las mismas indicaciones de radioterapia, pero preferentemente >70 años, o de menor edad no aptos para PR, RT o muy obesos. En próstatas de entre 40-60 g se iniciará bloqueo androgénico completo durante 3 meses, con ecografía transrectal posterior para control de la reducción de volumen. No es necesario tratamiento hormonal en próstatas ≤ 40 g.

Crioterapia o HIFU (Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad) Focal (Hemiablación):

Podrá estar indicada en pacientes >70 años o en aquellos que deseen expresamente tratamiento focal, y exclusivamente ante una biopsia con ≤ 2 cilindros afectados de tumor unilateralmente. En ese caso se solicitará una RM:

- Si coinciden criterios patológicos y radiológicos (unilateralidad, bajo volumen) se indicará tratamiento focal.
- Si hay impresión de mayor estadio (lesiones múltiples, bilaterales) se indicará crioterapia total o radioterapia.

Observación (con PSA) y Tratamiento Hormonal diferido con esquema similar al utilizado en el CaP Localizado de Alto Riesgo:

En pacientes con expectativa de vida <10 años, frágiles (G8 cuestionario evidencio- Actividades de la vida diaria anormales >2 -Pérdida de peso >10% -Comorbilidades según el *Cumulative Illness Rating Score-Geriatrics*; grados 3-4) o que no acepten las complicaciones derivadas del tratamiento radical.

Directrices para el tratamiento del Cáncer de Próstata de Riesgo Bajo EUA

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Espera vigilante	
Tratar a los pacientes con una esperanza de vida <10 años mediante conducta expectante.	Fuerte
Vigilancia activa (AS)	
Tratar a los pacientes con una esperanza de vida > 10 años y enfermedad de bajo riesgo mediante AS.	Fuerte
Selección de pacientes	
Los pacientes con histología intraductal en la biopsia deben excluirse de la AS.	Fuerte
Realice una resonancia magnética (MRI) antes de una biopsia de confirmación si ninguna MRI ha sido fuerte. realizado antes de la biopsia inicial.	
Realice tanto una biopsia dirigida (de cualquier lesión PI-RADS > 3) como una biopsia sistemática si se realiza una biopsia de confirmación.	Fuerte
Si no se dispone de resonancia magnética, se deben realizar biopsias de próstata confirmatorias según el protocolo. Débil	
Si a un paciente se le ha realizado una resonancia magnética inicial seguida de biopsias sistemáticas y dirigidas, no hay necesidad de biopsias de confirmación.	Débil
Seguimiento de pacientes	
Las biopsias repetidas deben realizarse al menos una vez cada 3 años durante 10 años.	Débil
En caso de progresión del antígeno prostático específico o cambio en el tacto rectal o en los hallazgos de la resonancia magnética, no avance al tratamiento activo sin repetir la biopsia.	Fuerte

CÁNCER DE PROSTATA LOCALIZADO DE RIESGO INTERMEDIO.

El manejo de este tipo de cáncer depende de varios factores que incluyen el riesgo de progresión de la enfermedad, el estado de salud general del paciente y sus preferencias personales.

Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localizado incluyen:

- **Observación o Vigilancia Activa:** Esta opción es adecuada para hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable, con expectativa de vida > 10 años, con bajo porcentaje de patrón de Gleason 4, bajo volumen tumoral, baja densidad de PSA y/o bajo riesgo genómico (análisis tumoral molecular del tejido).
- **Cirugía:** Esta es la opción de tratamiento más eficaz para el cáncer de próstata localizado, pero puede provocar efectos secundarios, como disfunción eréctil y problemas de incontinencia urinaria.
- **Radioterapia:** La radioterapia puede administrarse en combinación con la cirugía o como tratamiento único.
- **Terapia Focal:** Las opciones de terapia focal incluyen la criocirugía, el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), la terapia con protones y ablación láser (casos seleccionados del grupo 2 score Gleason 7: 3+4 que desean preservar la función sexual y urinaria).

De acuerdo con las Directrices sobre el cáncer de próstata EUA 2023, la tasa de Índice de Comorbilidad de Charlson (CSS) para CaP localizado conducen a una esperanza de vida de al menos 10 años; por lo que se debe considerar al indicar cualquier beneficio de tratamiento activo. Al mismo tiempo, se debe considerar las comorbilidades ya que es tan importante como la edad para predecir la esperanza de vida en hombres con CaP. El aumento de la comorbilidad aumenta en gran medida el riesgo de morir por causas no relacionadas con la CaP.

Modalidades de tratamiento.

Tratamiento diferido: Vigilancia Activa y Espera Vigilante.

- ***Vigilancia Activa (VA):*** Esta tiene como objetivo evitar el tratamiento innecesario y, en consecuencia, los efectos secundarios, en hombres con CaP clínicamente localizado y una esperanza de vida de 10 años o más, que no requieren tratamiento inmediato, pero que al mismo tiempo logran el momento correcto para el tratamiento curativo en aquellos que finalmente lo hacen. Los pacientes permanecen bajo estrecha vigilancia a través de programas de vigilancia estructurados con un seguimiento regular que consiste en pruebas de PSA, examen clínico, imágenes por resonancia magnética y biopsias de próstata repetidas, con un tratamiento curativo impulsado por umbrales predefinidos indicativos de una enfermedad potencialmente mortal, que todavía es curable, mientras se tiene en cuenta la esperanza de vida individual.
- ***Espera Vigilante (EV):*** Se refiere al manejo conservador de los pacientes que se consideran inadecuados para el tratamiento curativo desde el principio, y los pacientes son clínicamente "observados" para el desarrollo de progresión local o sistémica con quejas (inminentes) relacionadas con la enfermedad, en la etapa en la que luego son tratados de forma paliativa de acuerdo con sus síntomas con el fin de mantener la calidad de vida.

Hay dos Ensayos controlados aleatorios y una revisión Cochrane que comparan los resultados de vigilancia activa con espera vigilante.

El estudio SPCG-4 fue de la era pre-PSA, que aleatorizó a los pacientes de Espera Vigilante (EV) o Prostatectomía Radical (PR). El estudio encontró

que RP proporciona una Supervivencia específica del cáncer (CSS), OS y PFS superiores en comparación con EV con una mediana de seguimiento de 23,6 años (rango de 3 semanas a 28 años). Sin embargo, el beneficio a favor de RP sobre EV solo fue evidente después de 10 años.

El ensayo PIVOT, realizado a principios de la era PSA, hizo una comparación similar entre PR vs. EV en 731 hombres (50% con enfermedad no palpable), pero en contraste con el SPCG-4, encontró poco, o ningún beneficio de PR (incidencia acumulada de muerte por todas las causas, PR vs. observación: 68% vs. 73%; PR: 0,92, IC del 95%: 0,84–1,01) dentro de un período de seguimiento medio de 18,6 años (rango intercuartil, 16,6 a 20 años).

El análisis exploratorio de los subgrupos mostró que el beneficio límite de la RP fue el más marcado para la enfermedad de riesgo intermedio (RR: 0,84, IC del 95 %: 0,73 a 1,098), pero no hubo ningún beneficio en los pacientes con enfermedad de riesgo bajo o alto. En general, no hubo efectos adversos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y el bienestar psicológico en los primeros 5 años. Sin embargo, una de las críticas del ensayo PIVOT es la tasa de mortalidad general relativamente alta en el grupo EV en comparación con las series más contemporáneas.

Una revisión Cochrane realizó un análisis conjunto comparando PR vs EV. Se incluyeron tres estudios; el SPCG-4 y PIVOT mencionados anteriormente y el estudio del Grupo de Investigación Urológica Cooperativa de Administración de Veteranos (VACURG) que se llevó a cabo en la era anterior a la PSA. Los autores encontraron que la PR en comparación con EV redujo el tiempo hasta la muerte por cualquier causa (HR: 0,79, IC del 95%: 0,70–0,90), el tiempo hasta la muerte por CaP (HR: 0,57, IC del 95%: 0,40–4,73) y el tiempo hasta la metástasis.

Tratamiento Focal.

Actualmente la AUA recomienda que la ablación pueda considerarse en pacientes seleccionados y adecuadamente informados. Los pacientes que están siendo considerados para la ablación deben tener Cáncer de próstata de riesgo intermedio ya que faltan datos que respalden el tratamiento de la enfermedad de alto riesgo con ablación, mientras que los pacientes con cánceres de bajo riesgo deben ser tratados preferiblemente con vigilancia activa, mientras que los que están considerando la ablación deben ser asesorados con respecto a los efectos secundarios y el riesgo de recurrencia

y deben ser seguidos después de la ablación con PSA, DRE, resonancia magnética y biopsia adaptadas a sus características específicas de salud y cáncer.

La indicación de crioablación en pacientes seleccionados tiene diferentes variables; pero, de acuerdo con las directrices de la AUA de 2022 recomiendan la crioablación como una opción en el cáncer de próstata de riesgo intermedio; solo después de recomendar otros tratamientos radicales, como la Prostatectomía Radical o la Radioterapia. Al mismo tiempo, recomiendan además que los pacientes con Cáncer de próstata desfavorable de riesgo intermedio y de alto riesgo solo se sometan a ablación en el entorno del ensayo. En el caso que los pacientes que no están dispuestos o no pueden someterse a tratamientos estándar con enfermedad de riesgo intermedio, se puede optar por recomendar la crioablación focal de glándula entera.

El objetivo de la ablación guiada por imágenes es dirigirse a la lesión con un margen adecuado, preservando al mismo tiempo las estructuras circundantes. En los últimos años, se ha propuesto una terapia dirigida como una opción superior debido al mayor riesgo de efectos secundarios urinarios y sexuales asociados con la ablación de la glándula entera y de gran volumen [5].

Tratamiento Quirúrgico: Prostatectomía Radical.

Principios de la Cirugía según la AUA:

- A los pacientes que eligen una prostatectomía radical, se les debe realizar una preservación de nervios, cuando sea oncológicamente apropiado. (Recomendación Moderada. Nivel de Evidencia: Grado B).
- La Linfadenectomía pélvica proporciona información de estadificación, que puede guiar el manejo futuro, pero no tiene una mejora consistentemente documentada en la supervivencia libre de metástasis, específica de cáncer o general. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B).
- Estratificar a los pacientes con ganglios linfáticos positivos identificados en la prostatectomía radical en función de las variables patológicas y el PSA postoperatorio. (Opinión de Expertos).
- Se pueden ofrecer a los pacientes con ganglios linfáticos positivos identificados en una prostatectomía radical y un PSA postoperatorio indetectable, terapia adyuvante u observación (Recomendación condicional; Nivel de Evidencia: Grado C).

- No se deben recomendar rutinariamente la radioterapia adyuvante después de una prostatectomía radical. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A)

Los enfoques quirúrgicos se han expandido de los enfoques abiertos perineales y retropúbicos a las técnicas laparoscópicas y asistidas por robótica. En 2002, se introdujo RALP utilizando el *Da Vinci Surgical System® de Binder*. Esta tecnología combinó las ventajas mínimamente invasivas de la RP laparoscópica con la mejora de la ergonomía del cirujano y una mayor facilidad técnica de la reconstrucción de la sutura de la anastomosis vesicouretral y ahora se ha convertido en el enfoque mínimamente invasivo preferido cuando está disponible.

Los principales resultados de los ensayos controlados aleatorios que implican PR se resumen a continuación:

Study	Acronym	Population	Treatment period	Median FU (mo)	Risk category	CSS (%)
Bill-Axelsson, <i>et al.</i> 2018 [496]	SPCG-4	Pre-PSA era	1989-1999	283	Low risk and intermediate risk	80.4 (at 23 yr.)
Wilt, <i>et al.</i> 2017 [503]	PIVOT	Early years of PSA testing	1994-2002	152	Low risk and intermediate risk	95.9 91.5 (at 19.5 yr.)
Hamdy, <i>et al.</i> 2016 [485]	ProtecT	Screened population	1999-2009	120	Mainly low- and intermediate risk	99 (at 10 yr.)

CSS = cancer-specific survival; FU = follow-up; mo = months; PSA = prostate-specific antigen; yr. = year.

De acuerdo con las directrices de la EUA 2023 el ADT neoadyuvante se asocia con una disminución de la tasa de pT3 (*downstaging*), una disminución de los márgenes positivos y una menor incidencia de LN positivos. Estos beneficios son mayores con el aumento de la duración del tratamiento (hasta 8 meses). Sin embargo, dado que no se demostró que la supervivencia libre de recaídas del PSA ni la CSS mejoraran, el ADT neoadyuvante no debe considerarse como práctica clínica estándar.

Estos hallazgos fueron respaldados por una revisión sistemática y un metaanálisis del 2021. Ensayos controlados aleatorios recientes compararon la hormona liberadora de hormona luteinizante neoadyuvante (LHRH) sola con LHRH más acetato de abiraterona más prednisona (AAP) antes de la PR en 65 pacientes localizados de alto riesgo con CaP. Se encontró que los pacientes en el brazo combinado tenían un volumen tumoral significativamente más bajo y una BCR significativamente más baja a > 4 años de seguimiento ($p = 0,0014$).

Un análisis conjunto de 3 ECA, incluidos 117 pacientes, y la evaluación del impacto de la terapia de privación neoadyuvante intensa ha informado de una tasa de respuesta patológica completa del 9,4 %, con mejores resultados de BCR en respondedores completos. Se requiere más evidencia de apoyo antes de recomendar la terapia neoadyuvante combinada, incluida la abiraterona, antes de la PR.

Otro RCT (CALGB 90203), comparando PR solo con PR con Terapia Quimiohormonal Neoadyuvante (CHT), incluido el docetaxel para CaP localizado de alto riesgo clínico, no cumplió con el objetivo principal del estudio de PFS bioquímico a los 3 años después de la operación, debido a la contaminación con RT de rescate temprano (SRT).

Como resultado, actualmente no se recomienda CHT a menos que los datos a largo plazo muestren un beneficio de supervivencia utilizando los criterios de valoración clínicos.

Radioterapia en Cáncer de Próstata.

Principios de la Radiación en Cáncer de Próstata según la AUA:

- Se debe utilizar el aumento de la dosis cuando la EBRT es el tratamiento principal para los pacientes con cáncer de próstata. (Recomendación Fuerte: Nivel de Evidencia: Grado A).
- La terapia de protones es una opción de tratamiento, pero no se ha demostrado que sea superior a otras modalidades de radiación en términos de perfil de toxicidad y resultados del cáncer. (Recomendación Condicional: Nivel de Evidencia: Grado C).
- Se Puede ofrecer EBRT hipofraccionada moderada para pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio que elijan EBRT. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A).
- Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio que eligen la radioterapia, los médicos no deben irradiar selectivamente los ganglios linfáticos pélvicos. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado B).

La alta probabilidad de falla al tratamiento elegido, necesidad de nueva terapéutica y conlleva a la progresión de la enfermedad, donde está latente en este grupo de riesgo.

desfavorable que eligen la radioterapia, los médicos deben ofrecer la adición de ADT a corto plazo (de cuatro a seis meses) con radioterapia. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A).

PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA							
Tabla 1: A continuación se describen ejemplos de regímenes que han demostrado eficacia y toxicidad aceptable. El régimen óptimo para un paciente en particular exige la evaluación de las condiciones de comorbilidad, síntomas obstructivos y toxicidad del tratamiento. Pueden usarse otros esquemas de fraccionamiento en tanto se consideren principios oncológicos sólidos y una estimación adecuada de la DBE. Ver otras recomendaciones, inclusive las recomendaciones para el TSA neoadyuvante/concomitante/adyuvante en PROS-3 , PROS-4 , PROS-5 , PROS-6 , PROS-7 , PROS-8 , PROS-13 , y PROS-6 .							
Régimen	Dosis/fraccionamiento preferido	Grupo de riesgo según NCCN (✓ indica un régimen adecuado si se administra radioterapia)					
		Muy bajo y bajo	Intermedio favorable	Intermedio desfavorable	Riesgo alto y muy alto	Regional N1	M1 de bajo volumen ^a
RTHE							
Hipofraccionamiento moderado (preferido)	3 Gy por 20 fracciones 2,7 Gy por 26 fracciones 2,5 Gy por 28 fracciones	✓	✓	✓	✓	✓	
	2,75 Gy por 20 fracciones						✓
Fraccionamiento convencional	1,8 a 2 Gy por 37 a 45 fracciones	✓	✓	✓	✓	✓	
Ultrahipofraccionamiento	7,25 a 8 Gy por 5 fracciones 6,1 Gy por 7 fracciones	✓	✓	✓	✓		
	6 Gy por 6 fracciones						✓
Monoterapia de braquiterapia							
LDR Yodo 125 Paladio 103 Cesio 131	145 Gy 125 Gy 115 Gy	✓	✓				
HDR Iridio 192	13,5 Gy por 2 implantes 9,5 Gy BID por 2 implantes	✓	✓				
RTHE y braquiterapia (combinado con 45 a 50,4 Gy por 25 a 28 fracciones o 37,5 Gy por 15 fracciones)							
LDR Yodo 125 Paladio 103 Cesio 131	110 a 115 Gy 90 a 100 Gy 85 Gy			✓	✓		
HDR Iridio 192	15 Gy por 1 fracción 10,75 Gy por 2 fracciones			✓	✓		

Es importante destacar que la revisión sistemática realizada para el desarrollo de directrices de la AUA no identificó ensayos aleatorios que compararan la EBRT con la braquiterapia.

Cabe destacar que un análisis retrospectivo reciente entre pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio (n=684) no encontró ninguna diferencia entre la EBRT (75,3 Gy) frente a la braquiterapia (semillas de yodo radiactivo a una dosis periférica mínima de 145 Gy), con o sin ADT neoadyuvante, en la puntuación de propensión ajustada a la supervivencia libre de metástasis a 10 años (91% frente a 94 %), la supervivencia específica del cáncer de próstata (96% frente al 95%), o la supervivencia general (76 % frente al 78%).

La EBRT se asoció con una disminución de la probabilidad de mortalidad por recurrencia bioquímica (57% frente al 80%).

La alta probabilidad de falla al tratamiento elegido, necesidad de nueva terapéutica y conlleva a la progresión de la enfermedad, donde está latente en este grupo de riesgo.

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Espera vigilante (WW)	
Ofrecer WW en pacientes asintomáticos con esperanza de vida < 10 años.	Fuerte
Vigilancia activa (AS)	
Ofrezca AS a pacientes altamente seleccionados con enfermedad del grupo 2 de grado ISUP (es decir, < 10 % de patrón 4, PSA < 10 ng/mL, < cT2a, baja extensión de la enfermedad en las imágenes y baja extensión de la biopsia [definida como < 3 núcleos positivos y afectación del cáncer < 50 % de afectación del núcleo [IC]/ por núcleo]), u otro elemento único de enfermedad de riesgo intermedio con baja extensión de la enfermedad en las imágenes y baja extensión de la biopsia, aceptando el posible aumento del riesgo de progresión metastásica.	Débil
Los pacientes con enfermedad del grupo 3 de grado ISUP deben excluirse de los protocolos de AS.	Fuerte
Reclasificar a los pacientes con enfermedad del grupo 2 de grado ISUP de bajo volumen incluida en los protocolos de AS, si las biopsias sistemáticas repetidas no basadas en resonancia magnética realizadas durante la monitorización revelan > 3 núcleos positivos o IC máximo > 50 %/núcleo de enfermedad ISUP 2.	Débil
Prostatectomía radical (PR)	
Ofrecer PR a pacientes con esperanza de vida > 10 años.	Fuerte
La prostatectomía radical se puede retrasar de forma segura durante al menos 3 meses.	Débil
Ofrecer cirugía para preservar los nervios a pacientes con bajo riesgo de enfermedad extracapsular en ese lado.	Fuerte
Disección extendida de ganglios linfáticos pélvicos (ePLND)	
Realice una ePLND según el riesgo previsto de invasión de ganglios linfáticos (nomograma validado, consulte la Sección 6.1.2.3.2).	Débil
Tratamiento radioterapéutico	
Ofrecer braquiterapia de tasa de dosis baja (LDR) a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio favorable según NCCN.	Fuerte
Ofrecer radioterapia de intensidad modulada (IMRT)/terapia de arco volumétrico modulado (VMAT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT), con una dosis total de 76 a 78 Gy o hipofraccionamiento moderado (60 Gy/20 fx en 4 semanas o 70 Gy/ 28 fx en 6 semanas), en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT) a corto plazo (4 a 6 meses).	Fuerte
Ofrecer un refuerzo de braquiterapia LDR combinada con IMRT/VMAT más IGRT a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio desfavorable según NCCN, en combinación con ADT a corto plazo (4 a 6 meses).	Débil
Ofrecer un refuerzo de braquiterapia de tasa de dosis alta (HDR) combinada con IMRT/VMAT más IGRT a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio desfavorable según NCCN, en combinación con ADT a corto plazo (4 a 6 meses).	Débil
Otras opciones terapéuticas	
Ofrezca terapia ablativa de toda la glándula (como crioterapia, ultrasonido enfocado de alta intensidad, etc.) o terapia ablativa focal solo dentro de ensayos o registros clínicos.	Fuerte
No ofrecer monoterapia con ADT a hombres asintomáticos que no puedan recibir ningún tratamiento local.	Débil

CÁNCER DE PROSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO Y MUY ALTO RIESGO

El Cáncer de próstata localizado de alto riesgo comprende un desafío para los urólogos y oncólogos, ya que el tratamiento estándar ideal no está bien esclarecido.

El Cáncer de próstata localizado de alto riesgo corresponde del 15 al 18% de aparición cuando realizamos un diagnóstico, lo que lo hace un grupo de riesgo un poco frecuente, representando una mortalidad del 30 al 50%, con un riesgo de recaída bioquímica del 70%.

La alta probabilidad de falla al tratamiento elegido, necesidad de nueva terapéutica y conlleva a la progresión de la enfermedad, donde está latente en este grupo de riesgo.

Existen varias clasificaciones del Cáncer de próstata de alto riesgo, entre las más utilizada por muchos años la de D'Amico, que evalúa los parámetros, PSA, Gleason, TNM, que en la actualidad hemos tenido algunos cambios en vista del pronóstico tan heterogéneo.

Entre las nuevas clasificaciones tenemos:

National Comprehensive Cancer Network® NCCN:

ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO
No tiene características de muy alto riesgo y tiene exactamente una característica de alto riesgo. característica: • cT3a o • Grupo de grado 4 o Grupo de grado 5 o • PSA >20 ng/mL	Tiene al menos uno de los siguientes: • cT3b–cT4 • Patrón de Gleason primario 5 • 2 o 3 características de alto riesgo • >4 núcleos con grupo de grado 4 o 5

European Association of Urology EAU

ALTO RIESGO PSA > 20 NG/ML O GS > 7 (ISUP GRADO 4/5) O T2C	CUALQUIER PSA CUALQUIER GS (CUALQUIER GRADO ISUP) CT3-4 O CN+
	Localmente Avanzado

Estadificar y estratificar adecuadamente a los pacientes en este grupo de riesgo es la base fundamental del éxito del tratamiento a elegir, es por ello

que debemos evaluar más allá de las herramientas habituales (PSA, tacto, TNM), incorporar los estudios de imagen que nos brindan mayor precisión a la hora de tomar una decisión como lo son: resonancia multiparamétrica (RMN) de próstata y Ct-Pet-PSMA, brindando datos precisos a la hora de abordar un paciente con cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

Dentro del arsenal del tratamiento se describe según EAU / NCCN:

- Prostatectomía radical
- Prostatectomía Radical + RT +ADT
- RT + ADT
- ADT + Prostatectomía Radical.

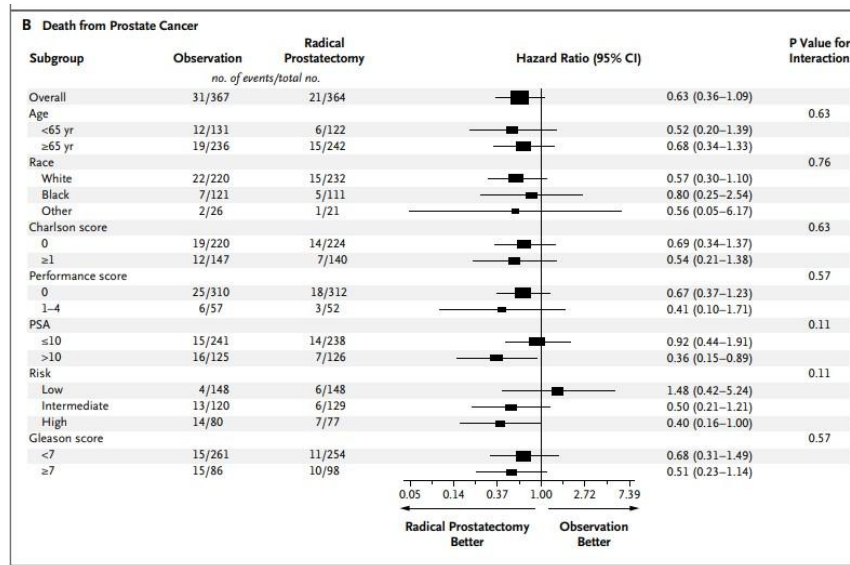
Prostatectomía Radical.

La opción quirúrgica en este grupo de riesgo sigue generando debates en la comunidad de urólogos y oncólogos, ya que se pensaba que la cirugía en este grupo de pacientes agrega morbilidad quirúrgica, limitaciones en el control local, márgenes quirúrgicos positivos y la necesidad de tratamiento de rescate.

Actualmente sabemos que es una opción viable para pacientes con Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y, es por ello, que la selección adecuada de los pacientes es importante y debemos tomar en cuenta aquellos tumores que no estén adheridos a estructuras adyacentes, que sean de bajo volumen.

En la actualidad conocemos que la Prostatectomía radical más Linfadenectomía pélvica nos brinda información histológica de gran utilidad, control local a largo plazo, previene complicaciones vs no hacer terapia local; previene complicaciones como hematuria y síntomas obstructivos severos. La prostatectomía radical brinda beneficios claros con tasas que reportan 85-95% de sobrevida específica de cáncer a los 10 años en alto riesgo.

El estudio PIVOT fase III (1994-2002), publicado en el año 2012, grupo seleccionado de pacientes de alto riesgo correspondiente al 26%, riesgo intermedio 34 % edad media 67 años, PSA medio de 7.8 estudio randomizado 1:1 prostatectomía radical vs observación, evaluando 731 pacientes, seguimiento en 10 años la PR brinda beneficio en la sobrevida específica por CaP en el subgrupo de PSA > 10ng/ml 5.6 vs 12.8%, $p= 0.02$ y alto riesgo 9,1 vs 17,5%, $p= 0,04$.



No existe evidencia de alto grado que indique la cirugía radical de próstata en pacientes localmente avanzado como tratamiento primario. El estudio SPCG-15 es el primer ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico, prospectivo y escandinavo que compara la cirugía vs la radioterapia, comparara la mortalidad y los resultados funcionales. El estudio tiene como objetivo aleatorizar 1200 hombres. Sin embargo, se encuentra en dos tercios de su fase y se necesitan 2 años aproximadamente para conclusión definitiva.

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO.

La radioterapia como opción de tratamiento establece resultados favorables brindando una sobrevida libre de enfermedad en 10 años con reducción del riesgo de muerte del 40% y muerte específica por cáncer del 62% con el agregado de bloqueo androgénico EORTC 22863 (2010).

El estudio EORTC 22961 que compara radioterapia más bloqueo androgénico con duración de bloqueo de 36 meses vs 6 meses, se observó un claro beneficio en el bloqueo de larga duración brindando beneficios de sobrevida global a los 5 años con una reducción de riesgo de muerte del 30%.

Las guías NCCN/EAU establecen el uso de radioterapia más bloqueo androgénico de larga duración para pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo. La radioterapia con braquiterapia y ADT está establecido en este grupo de riesgo teniendo en cuenta que debe realizarse en pacientes seleccionados.

Las técnicas de radioterapia que se utilizan en la actualidad son: Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), Radioterapia de arco volumétrico (VMAT) o Radioterapia guiada por imagen (IGRT) y Radioterapia corporal estereotáctica (SBRT). Estas nuevas técnicas permiten manejar dosis más altas con mayor precisión dirigidas a la lesión, minimizando así los efectos adversos. La dosis de radiación recomendada de 60Gy a 70Gy.

Directrices para el tratamiento Radical y Paliativo del Cáncer de Próstata Localizado de Riesgo Alto EUA.

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Espera vigilante (WW)	
Ofrecer WW a pacientes asintomáticos con esperanza de vida <10 años.	Fuerte
Prostatectomía radical (PR)	
La prostatectomía radical se puede retrasar de forma segura durante al menos 3 meses.	Débil
Ofrecer RP a pacientes seleccionados como parte de una posible terapia multimodal.	Fuerte
Dissección extendida de ganglios linfáticos pélvicos (ePLND)	
Realizar una ePLND en CaP de alto riesgo.	Fuerte
No realice una sección congelada de nodos durante la RP para decidir si continuar o abandonar el procedimiento (consulte la Sección 6.2.4.1).	Fuerte
Tratamiento radioterapéutico	
Ofrecer a los pacientes radioterapia de intensidad modulada (IMRT)/terapia de arco volumétrico modulado Fuerte (VMAT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT) con 76 a 78 Gy en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT) a largo plazo (2 a 3 años).	
Ofrecer a los pacientes con buena función urinaria IMRT/VMAT más IGRT con refuerzo de braquiterapia (ya sea a una tasa de dosis alta o a una tasa de dosis baja), en combinación con ADT a largo plazo (2 a 3 años).	Débil
Opciones terapéuticas fuera de la cirugía o radioterapia	
No ofrezca terapia de glándula completa ni focal.	Fuerte
Solo ofrezca monoterapia con ADT a aquellos pacientes que no quieran o no puedan recibir ningún tipo de tratamiento local si tienen un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA) < 12 meses y un PSA > 50 ng/ml o un tumor poco diferenciado. .	Fuerte

Pautas Generales para el tratamiento del Cáncer de Próstata EAU.

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Ninguna modalidad de tratamiento activo ha mostrado superioridad sobre otras opciones de manejo activo o tratamiento activo diferido en términos de supervivencia general y específica del CaP para la enfermedad clínicamente localizada de riesgo bajo/intermedio.	Fuerte
Ofrecer una política de espera vigilante a pacientes asintomáticos con enfermedad clínicamente localizada y con una esperanza de vida < 10 años (según comorbilidades y edad).	Fuerte
Informe a los pacientes que todos los tratamientos locales tienen efectos secundarios.	Fuerte
Tratamiento quirúrgico	
La prostatectomía radical (PR) se puede retrasar de forma segura durante al menos 3 meses desde el diagnóstico en cualquier categoría de riesgo.	Débil
Informar a los pacientes que ningún abordaje quirúrgico (RP abierta, laparoscópica o robótica) ha demostrado claramente superioridad en términos de resultados funcionales u oncológicos.	Débil
Cuando se considere necesaria una disección de ganglios linfáticos (LND) según un nomograma, realice una plantilla de LND extendida para una estadificación óptima.	Fuerte
Considere evitar la cirugía para preservar los nervios cuando exista riesgo de extensión extracapsular ipsilateral (según el estadio cT, el grado ISUP, la resonancia magnética o con esta información combinada en un nomograma).	Débil
No ofrezca terapia neoadyuvante de privación de andrógenos antes de la cirugía.	Fuerte
Tratamiento radioterapéutico	
Ofrezca radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia de arco volumétrico (VMAT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT) para el tratamiento definitivo del CaP mediante radioterapia de haz externo.	Fuerte
Ofrecer hipofraccionamiento moderado (HFX) con IMRT/VMAT más IGRT en la próstata a pacientes con enfermedad localizada (60 Gy/20 fracciones en 4 semanas o 70 Gy/28 fracciones en 6 semanas).	Fuerte
Ofrecer monoterapia de braquiterapia de tasa de dosis baja (LDR) a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio favorable o de bajo riesgo NCCN.	Fuerte
Ofrezca un refuerzo de braquiterapia LDR o de tasa de dosis alta (HDR) combinada con IMRT/VMAT más IGRT a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio o alto desfavorable NCCN y/o enfermedad localmente avanzada.	Débil
Opciones terapéuticas activas fuera de la cirugía o radioterapia	
Ofrecer crioterapia de glándula completa y ultrasonido enfocado de alta intensidad dentro de un entorno de ensayo clínico o un estudio de cohorte prospectivo bien diseñado.	Fuerte

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bolla, M., Van Tienhoven, G., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R. -O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Billiet, I., Torecilla, J. L., Pfeffer, R., Cutajar, C. L., Van der Kwast, T., & Collette, L. (2010). External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1066–1073. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70223-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70223-0)
2. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline 2022 Endorsed by SUO
3. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bamgma C et al. Active Surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62: 976-983.
4. De Visschere PJJ, Naesens L, Libbrecht JJ et al. What kind of Prostate cancer do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? *Eur Radiol* 2016; 26: 1098-1107.
5. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer European Association of Urology 2023
6. Gongora, M., Stranne, J., Johansson, E., Bottai, M., Thellenberg Karlsson, C., Brasso, K., Hansen, S., Jakobsen, H., Jäderling, F., Lindberg, H., Lilleby, W., Meidahl Petersen, P., Mirtti, T., Olsson, M., Rannikko, A., Røder, M. A., Henrik Vincent, P., & Akre, O. (2022). Characteristics of patients in SPCG-15—A randomized trial comparing radical prostatectomy with primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *European Urology Open Science*, 41, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.04.013>
7. Mottet N, Cornford P, Van Den Berg et al. Guidelines on Prostate Cancer, 2023.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guideline in Oncology: Prostate Cancer NCCN, 2022.

9. On, G. (s/f). *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG*. Cloudfront.net.
https://d56bochluxecloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf
10. Sanda, M. G., Cadeddu, J. A., Kirkby, E., Chen, R. C., Crispino, T., Fontanarosa, J., Freedland, S. J., Greene, K., Klotz, L. H., Makarov, D. V., Nelson, J. B., Rodrigues, G., Sandler, H. M., Taplin, M. E., & Treadwell, J. R. (2018). Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, and care options. *The Journal of Urology*, 199(3), 683–690.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>
11. Schoder FH, Hugosson MJ, Tamela TL et al. Screening and Prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 113 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027-2035.
12. Weinred JC, Barentsz JO, Choyke PL et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; 69: 16-40.
13. Wilkins, L. J., Tosoian, J. J., Sundi, D., Ross, A. E., Grimbberg, D., Klein, E. A., Chapin, B. F., & Nyame, Y. A. (2020). Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*, 17(12), 679–690. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00384-7>
14. Wilt, T. J., Brawer, M. K., Jones, K. M., Barry, M. J., Aronson, W. J., Fox, S., Gingrich, J. R., Wei, J. T., Gilhooly, P., Grob, B. M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R., Blank, W., Pandya, P., Andriole, G. L., ... Wheeler, T. (2012). Radical prostatectomy versus

observation for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 367(3), 203–213. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113162>

15. Woodrum, D.A.; Kawashima, A.; Gorny, K.R.; Mynderse, L.A. Magnetic Resonance-Guided Prostate Ablation. *Semin. Intervent. Radiol.* **2019**, *36*, 351–366. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Tay, K.J.; Polascik, T.J.; Elshafei, A.; Tsivian, E.; Jones, J.S. Propensity Score-Matched Comparison of Partial to Whole-Gland Cryotherapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer: An Analysis of the Cryo On-Line Data Registry Data. *J. Endourol.* **2017**, *31*, 564–571. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. mage-Guided Prostate Cryoablation: State-of-the-Art Vijay Ramalingam, Colin J. McCarthy, Spencer Degerstedt and Muneeb Ahmed *Journal: Medicina*, **2023** Volume:59 Number: 1589