

UROLOGÍA ONCOLÓGICA

Herney Andrés García P.
Jorge Carbonell G.
Andrés Felipe García A.

CÁNCER DE RIÑÓN

Tumores benignos

Los tumores renales benignos pueden ser originados por cualquiera de los tipos celulares, tanto epiteliales como mesenquimales.

La mayoría de las masas asintomáticas del riñón son quistes simples (70%), que son benignos en esencia y usualmente no tienen mayor importancia clínica, a no ser que incrementen su tamaño o generen dolor; estos quistes pueden ser solitarios o múltiples, uni o bilaterales.

Se describe a continuación la clasificación de los quistes renales generada por Bosniak, quien hace la diferenciación en 5 tipos distintos, de acuerdo con ciertas características escanográficas (TC):

Bosniak I: Quiste simple (probablemente benigno) (Figura 14.1).

Bosniak II: Septado, mínimamente calcificado, alta densidad, no capta el medio de contraste (probablemente benigno).

Bosniak II_f: Zona gris entre II y III.

Bosniak III: Multiloculado, hemorrágico, calcificaciones pleomorfas o grandes, componentes sólidos que pueden o no captar el medio de contraste (alta sospecha de malignidad).

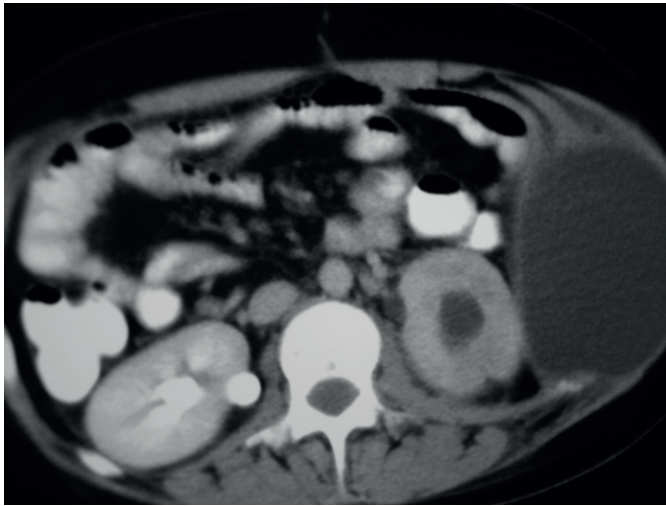


Figura 14.1. Quiste renal izquierdo Bosniak I
Cortesía Dr. Herney A. García

Bosniak IV: Componente sólido, capta el medio de contraste, irregularidades en los bordes (probablemente maligno).

Lo más importante de esta clasificación es que los quistes renales Bosniak I y II pueden ser seguidos con ecografía, pues tienen una probabilidad muy baja de ser carcinoma (Bosniak I: 5% y Bosniak II: 10%); los quistes III y IV tienen una alta probabilidad de ser un tumor maligno (III: 50% y IV: 70 - 90%) por lo que se sugiere altamente realizar una nefrectomía radical.

Los quistes II f sugieren realizar un seguimiento estrecho pues tienen características que no dejan que sean clasificados ni como II ni como III.

Adenoma cortical

Se trata de un tumor pequeño, sólido, bien diferenciado, localizado en la corteza renal, este tumor es asintomático, benigno y es un hallazgo incidental en las necropsias, encontrándose una incidencia de 7 - 22%. Cuando el tumor crece lo suficiente puede comprometer el sistema colector o el hilio renal con lo que puede llegar a presentar síntomas. Se ha sugerido mayor incidencia en hombres, por lo que se cree que tenga un componente endocrino.

Su diagnóstico usualmente se realiza con una escanografía de tres fases, aunque la mayoría de ellos son difíciles de diagnosticar debido a su pequeño tamaño.

El tratamiento usualmente es la excisión quirúrgica; dado el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma es muy complejo sin la patología, de tal manera que se debe realizar el procedimiento quirúrgico en caso de duda.

Oncocitoma

El oncocitoma comprende entre 3 - 7% de los tumores sólidos del riñón, se origina en los túbulos renales distales. Se trata de una entidad clínica y patológica con comportamiento benigno. Es más frecuente en hombres que en mujeres; es de crecimiento lento, usualmente en un solo riñón pero hasta 6% pueden ser bilaterales. Con muy poca frecuencia infiltran la cápsula renal o el sistema colector.

Se encuentran como un hallazgo incidental en la ecografía o en la escanografía de tres fases; menos del 20% presentan hematuria y dolor en el flanco.

El diagnóstico de oncocitoma es un reto histopatológico; para determinar su presencia con validez se requieren estudios de patología; por lo tanto, la mayoría de ellos se diagnostican por nefrectomía parcial.

Angiomiolipoma

Se trata de un tumor formado por tres elementos histológicos principales: células grasas maduras, músculo liso y vasos sanguíneos, de baja frecuencia, benigno en su comportamiento. La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante que se asocia con la presencia de angiomiolipoma (32% de los pacientes con esclerosis tuberosa lo desarrollan); es más frecuente en mujeres que en hombres (2:1), puede ser bilateral y generalmente es asintomático.

Su diagnóstico se realiza por el uso de la ecografía y la tomografía. El estándar de oro para el diagnóstico es la resonancia magnética nuclear (RMN), sin embargo la escanografía de tres fases se usa más ampliamente, es más económica y sus hallazgos usualmente permiten definir claramente el angiomiolipoma (Figura 14.2).

El tratamiento en principio es conservador, sin embargo en angiomiolipomas grandes (> 4 cm) o de crecimiento rápido, con historia de sangrado frecuente, dolor intenso o que presenten choque hemorrágico debería considerarse la nefrectomía.

Tumores malignos

Carcinoma de células renales - (CCR): Comprende 85% de los tumores malignos del riñón y 3% de todos los cánceres del adulto; es más

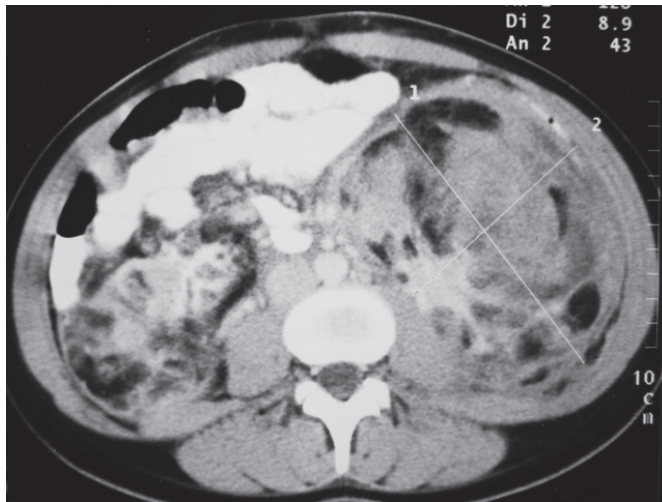


Figura 14.2. Angiomiolipoma gigante bilateral.

Cortesía: Dr. Herney A. García

común en la quinta y sexta década de la vida, más frecuente en hombres que en mujeres (1.6:1). Los tumores de células renales son unilaterales, sin embargo hasta en 2% se observa de forma bilateral. Si éste es encontrado de manera incidental, probablemente su tamaño sea menor.

Son tumores altamente vascularizados, con incremento en la expresión de los factores de crecimiento; se diseminan principalmente por vía hematológica, incluso hasta en 30% de los pacientes se presentan con metástasis (pulmón, hígado y/o hueso) al momento del diagnóstico; incluso hasta 40 - 50% presentarán metástasis después del diagnóstico inicial.

Dentro de la clasificación histológica de los tumores de células renales se pueden encontrar:

- Células claras (80%).
- Papilar (10 - 15%).
- Cromóforo (3 - 5%).
- De túbulos colectores (1%).
- No clasificado.

Sin embargo, dado que la mayoría de los tumores son de células claras, el enfoque del presente capítulo va a ser en este subtipo de tumor.

Etiología

Los factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma renal son:

- Tabaquismo (OR 1.4 - 2.5).
- Enfermedad de Von Hippel Lindau.
- Enfermedad poliquística renal adquirida.
- Insuficiencia renal crónica.
- Antecedente familiar (RR 2.9). Se encuentran alteraciones del brazo corto del cromosoma 3 (3p); otros estudios sugieren una translocación de los oncogenes celulares c-myc y c-ras.

Clasificación

Basada en el TNM 2002

Tumor primario (T)

TX: Tumor primario no identificado.

T0: No hay indicios de tumor primario.

T1: Tumor de 7 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T1a: Tumor de 4 cm o menor.

T1b: Tumor de 4 - 7 cm.

T2: Tumor mayor de 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T3: El tumor se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos, pero no más allá de la fascia de Gerota.

T3a: El tumor invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos pero no más allá de la fascia de Gerota.

T3b: El tumor se extiende macroscópicamente a la vena o venas renales, o a la vena cava debajo del diafragma.

T3c: El tumor se extiende macroscópicamente a la vena o venas renales, o a la vena cava arriba del diafragma.

T4: El tumor invade más allá de la fascia de Gerota.

Nódulos linfáticos (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: No hay metástasis a ganglio linfático regional.

N1: Metástasis a un solo ganglio linfático regional, de 2 cm o menos.

N2: Metástasis a más de un ganglio linfático regional.

Metástasis a distancia (M)

MX: La presencia de metástasis distante no puede ser evaluada.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Metástasis distante.

Presentación clínica

En la mayoría de las ocasiones (> 50%) se presenta como un hallazgo incidental. Cuando el tumor invade estructuras adyacentes entonces se produce dolor o sangrado.

La tríada de dolor en flanco o lumbar, hematuria macroscópica y masa palpable, denominada tríada clásica, sólo se presenta en el 10 - 15 % de los casos; con frecuencia demuestran la presencia de una enfermedad avanzada.

Los síntomas que se pueden presentar son: Hematuria macro o microscópica (40%), dolor (40%), sensación de masa (25%), pérdida de peso (30%), síndrome paraneoplásico (20%).

En países en vía de desarrollo los tumores renales se presentan con mayor frecuencia en estadios avanzados, sin embargo con el uso cada vez más frecuente de la ecografía renal, en la actualidad se incrementa la incidencia de masas incidentales, lo que incrementa el hallazgo de masas en estadios tempranos.

Diagnóstico

El diagnóstico del carcinoma de células renales es histológico, por tanto se dará con la patología, sin embargo se debe realizar una serie de estudios imagenológicos complementarios para definir el estadio de la enfermedad para así planear el manejo posterior.

El diagnóstico imagenológico se realiza con la escanografía abdominal de tres fases como estándar de oro (Figura 14.3); la resonancia magnética con gadolinio se utiliza en aquellos casos en los que la escanografía no puede determinar adecuadamente la presencia o ausencia de una masa compleja renal o en casos de sospecha de compromiso de la vena cava.

Otros estudios que se deben pedir son: Radiografía de tórax, calcio, deshidrogenasa láctica, hemoglobina.

Biopsia por aspiración con aguja fina

Ante la presencia de una masa renal la conducta es quirúrgica; sin embargo; dados los hallazgos sugestivos de una masa benigna, sería necesario la utilización de este elemento diagnóstico; incluso se podría hacer en pacientes con enfermedad metastásica no candidatos a manejo quirúrgico, para definir el manejo con agentes de terapia blanco. Tiene una sensibilidad de 80% y especificidad de 95% para el diagnóstico de carcinoma de células renales, aunque su indicación hoy en día es discutida.

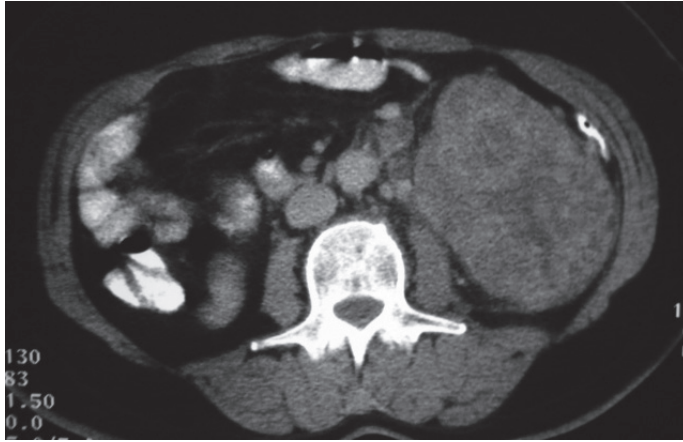


Figura 14.3. Tumor renal izquierdo

Cortesía: Dr Herney A. García

Tratamiento

El tratamiento de los tumores de células renales se enfoca en dos tipos:

- Quirúrgico (terapias ablativas, nefrectomía parcial o radical).
- Médico.

En pacientes con enfermedad localizada el tratamiento de elección es la nefrectomía radical (Figura 14.4), la cual habitualmente implica la escisión de la fascia de Gerota y su contenido. En tumores localizados con un tamaño menor a 4 cm o tumores bilaterales, se sugiere una cirugía conservadora de nefronas (nefrectomía parcial). La cirugía puede ser realizada por vía abierta o por vía laparoscópica (en centros de alta experiencia) que tiene menor morbilidad, menor sangrado, menor dolor y estancia hospitalaria, manteniendo márgenes oncológicos adecuados.

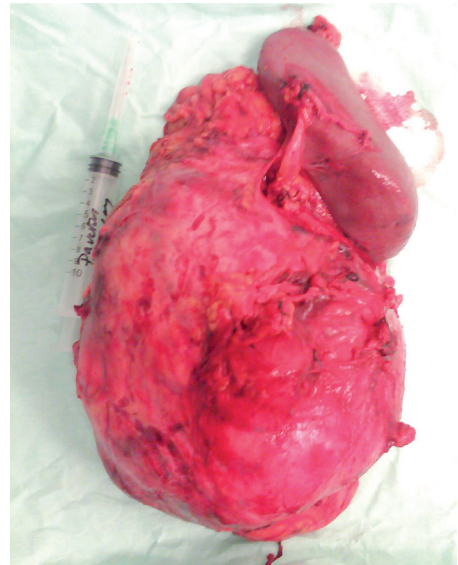


Figura 14.4. Producto de nefrectomía radical izquierda con esplenectomía

Cortesía: Dr. Herney A. García.

En pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, el manejo usualmente es la nefrectomía radical junto al tratamiento con agentes de terapia blanco.

Algunos de los medicamentos que se utilizan en la actualidad para el manejo de la enfermedad metastásica son:

- Inhibidores de la tirosin kinasa: Sunitinib, sorafenib.
- Inhibidores mTOR: temsirolimus, everolimus.
- Anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento (Factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF): Bevacizumab, usualmente asociado a interferón alfa.

Sin embargo se debe tener presente que el manejo de todo paciente con una masa renal, ya identificada por escanografía de tres fases, es por el especialista urólogo, por lo tanto deben realizar la remisión para establecer un tratamiento lo más pronto posible.

CÁNCER VESICAL

Epidemiología

Se trata del 2% de todos los tumores malignos y es el segundo en frecuencia en el sistema genitourinario. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 3 a 1, principalmente en pacientes mayores de 60 años, aunque se puede encontrar en pacientes de menor edad con factores de riesgo; es mayor la incidencia en personas de raza blanca (2:1).

El 80% de los tumores vesicales se encuentran confinados a la mucosa o submucosa y 10 - 20% de éstos van a presentarse en formas invasoras.

Etiología

Se ha encontrado que la exposición a algunos químicos orgánicos van a generar una alteración en el DNA celular. Hasta 50% de los tumores de células transicionales tienen una mutación en el oncogen RAS p21 y se asocia con tumores de alto grado.

Algunos de los genes supresores se han encontrado alterados en el estudio citogenético en cáncer de vejiga: El gen p53 (cromosoma 17), el gen del retinoblastoma en el cromosoma 19, genes en el cromosoma 9. El p53 es un inhibidor de la angiogénesis que se ha encontrado disminuido en los tumores vesicales; al disminuir el p53 también se disminuye el MDM 2 el cual también es un gen supresor que se une al terminal amino y genera la degradación proteosómica. Se encuentra también disminución del gen del retinoblastoma que está regulado por el p15, p16, p19, p21 y p27.

El sobrecrecimiento del oncogen ERBB2 está relacionado con la sobre-expresión del Factor de Crecimiento Epidermoide (EGF por sus siglas en inglés) y se encuentran relacionados con el sobrecrecimiento celular y comportamiento agresivo en carcinoma de vejiga.

Factores de riesgo

Exposición profesional: Se ha encontrado que la exposición a aminas aromáticas es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de vejiga, se pueden encontrar en los nitritos y nitratos de la dieta que son modificados por la flora intestinal y metabolitos relacionados con el triptófano. Aporta el 20% de los casos de cáncer de vejiga en Estados Unidos. Los agentes químicos que han demostrado favorecer el desarrollo del cáncer de vejiga son: las tinturas anilinas, la 2-naftilamina, el 4 nitrobifenil, la bencidina, los gases de combustión, el hollín del carbón (como en el carcinoma de escroto) y los hidrocarburos alifáticos.

Tabaquismo: Es uno de los factores más fuertes en el desarrollo del carcinoma de vejiga, las personas con este hábito muestran un riesgo 2 - 4 veces mayor que las personas que no fuman. El carcinógeno aún no está identificado. Se sabe que el tabaco contiene nitrosaminas y 2-naftilamina que podrían inducir los cambios intracelulares, asociado a una cantidad aumentada de metabolitos del triptófano en la orina.

Edulcorantes artificiales: En roedores la sacarina y los ciclamatos se asocian con cáncer de vejiga, sin embargo estudios en humanos no permiten afirmar que exista riesgo.

Cistitis crónica: Cualquier enfermedad que produzca irritación crónica de las paredes vesicales parece estar relacionada con el carcinoma de tipo escamoso en la vejiga; se ha relacionado con la presencia de catéteres permanentes o cálculos, incluso con cistitis por *Schistosoma haematobium* (Egipto-endémica).

Ciclofosfamida: Se encuentra un RR 9 para carcinoma urotelial de vejiga.

Radioterapia pélvica: Incrementa el riesgo de cáncer de vejiga 2 - 4 veces.

Factores hereditarios: No se ha encontrado que el factor hereditario sea un factor de riesgo en estudios poblacionales [RR 1.24 IC95%(0.9-1.67)].

El 90 - 95% de los carcinomas vesicales son de células transicionales, otros tipos que se pueden presentar son carcinomas escamosos (3%), adenocarcinomas (2%) y células pequeñas (< 1%).

Clasificación

La clasificación internacional de los tumores vesicales es la que se nombra en el TNM 2002, sin embargo una aproximación fácil de comprender para evaluar y tratar estos pacientes es dividir en carcinoma no músculo-invasor y carcinoma músculo-invasor.

Se clasifica como no músculo-invasor al carcinoma *in situ*, Ta, y T1, y como músculo-invasor en la clasificación TNM como mayor o igual a T2, lo que tiene serias implicaciones en el pronóstico y en el manejo.

También se debe clasificar el grado histológico (patológico) que igualmente tiene implicaciones para el manejo: tumor de bajo grado (antiguamente denominado grado 1 y 2) y tumor de alto grado (denominado antiguamente grado 3).

Clasificación basada en el TNM 2002

Tumor primario (T)

Tx No es posible evaluar tumor primario.

T0 No hay tumor primario.

Ta Carcinoma papilar no invasivo (no invade la lámina propia).

Tis Carcinoma *in situ* (carcinoma de alto grado).

T1 Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial (invade la lámina propia pero no el músculo).

T2 Tumor que invade el músculo detrusor.

T2a Tumor que invade la capa muscular superficial.

T2b Tumor que invade la capa muscular profunda.

T3 Tumor que invade la grasa perivesical.

T3a Microscópicamente.

T3b Macroscópicamente.

T4 Tumor que invade estructuras pélvicas.

T4a Invade próstata, útero o vagina.

T4b Invade paredes pélvica o abdominal.

Nódulos linfáticos regionales (N)

Nx No se puede evaluar ganglios.

N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis en un único ganglio < 2 cm.

N2 Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos con diámetro entre 2 - 5 cm.

N3 Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 5 cm.

Metástasis a distancia (M)

Mx No se logra evaluar metástasis.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

Manifestaciones clínicas

La forma más frecuente de presentación clínica es la hematuria en 80% de los pacientes tanto macroscópica como microscópica. Una muestra de orina negativa no excluye el diagnóstico.

El paciente se puede presentar asintomático, sólo con hematuria microscópica en un examen aislado de orina o con síntomas de almacenamiento (anteriormente denominados irritativos) y cultivo negativo (25% de los pacientes).

Diagnóstico

Los pacientes con hematuria microscópica o macroscópica deben tener estudios completos para descartar o confirmar lesiones en cualquier parte del tracto urinario.

Aquellos pacientes deben tener una imagen del tracto urinario superior; el estándar de oro es la tomografía abdominal de tres fases (Figura 15.5), sin embargo en ocasiones una ecografía de vía urinaria puede mostrar información importante para tomar decisiones. Por otro lado, se podría realizar una urografía excretora que dibuja completamente el tracto urinario superior y se puede utilizar cuando hay sospecha de tumor urotelial alto (pelvis o uréter) concomitante.

Idealmente, la tomografía pélvica debe realizarse antes de la resección transuretral (RTU) de la masa, dado que la RTU puede alterar los hallazgos de la tomografía.

Específicamente, ante la sospecha de un tumor vesical, se debe realizar una cistoscopia que identifica lesiones papilares o sésiles que protruyen en la mucosa vesical.

Adicionalmente se debe tomar citología seriada de orina que es muy específico (> 85%) para la presencia de tumor de alto grado o carcinoma *in situ*, sin embargo su sensibilidad es baja.

Posterior a la identificación de la masa intravesical, el paso siguiente es la resección transuretral (RTU) de la lesión vesical (que es el mejor examen para estadificar las masas de la vejiga), en la cual se envían los fragmentos a patología con el fin de identificar histológicamente la lesión. La muestra debe ser lo suficientemente representativa para diferenciar entre Ta, T1 y T2.

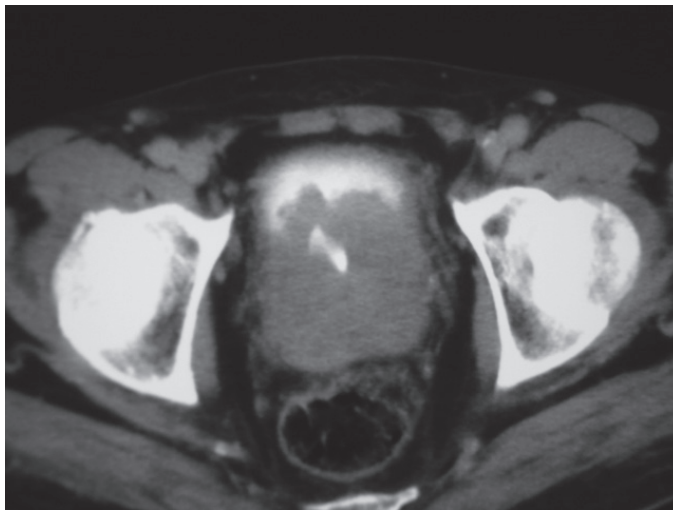


Figura 15.5. Escanografía de tres fases de tumor vesical infiltrante
Cortesía: Dr. Herney A. García

Tratamiento

Existen diferentes manejos para el carcinoma de vejiga, entre los cuales se nombran:

- Resección endoscópica (RTU).
- Cirugía radical.
- Quimioterapia intravesical.
- Quimioterapia sistémica.
- Radioterapia.

El manejo de los tumores no músculo-invasores o superficiales de vejiga (Ta, T1) es la resección transuretral endoscópica (RTU). Este procedimiento es indispensable dado que es diagnóstico y a la vez tratamiento.

El patólogo informará la clasificación de invasión (profundidad del tumor), así como el grado histológico (bajo o alto) lo que indicará el manejo posterior.

El carcinoma urotelial Ta de bajo grado será tratado sólo con resección endoscópica (de acuerdo con las características del tumor, será necesaria la aplicación de 40 mg de Mitomicina C intravesical en el postquirúrgico inmediato para disminuir el riesgo de progresión); pero los tumores T1 o de alto grado será necesario llevarlos nuevamente a RTU y además debe recibir un tratamiento complementario con el Bacilo de Calmett Guerin (BCG): 81 mg intravesicales cada semana por seis semanas, descansa 6

semanas y en este momento se hace una sesión semanal entre 1 y 3 semanas; al sexto mes de iniciado el tratamiento se realiza una nueva sesión y cada 6 meses hasta completar 36 meses (1 - 3 sesiones en cada ocasión). Hay estudios que comparan RTU vs RTU + quimioterapia intravesical con BCG y demuestran que mejora la sobrevida global, así como disminuye la progresión de la enfermedad. Otro de los medicamentos que podría utilizarse para tumores de bajo grado es la mitomicina C (40 mg); sin embargo, la utilización de todos estos agentes es competencia del especialista.

El seguimiento se hará con cistoscopia y citología de orina cada 3 meses para evaluar la recidiva o progresión tumoral; cabe recordar en este momento que los tumores superficiales tienen alta probabilidad de recidiva (60%).

El carcinoma urotelial músculo-invasor (T2), debe ser manejado con cirugía, en el caso del hombre le será realizada una cistoprostatectomía radical con derivación urinaria y linfadenectomía pélvica; en el caso de la mujer será manejado con exenteración pélvica anterior que consiste en la cistectomía radical, histerectomía y resección de pared vaginal anterior, adicionalmente linfadenectomía y derivación urinaria.

En caso de tener un carcinoma músculo-invasor (principalmente T3 clínico) idealmente se debe realizar quimioterapia neoadyuvante, pues mejora la sobrevida en un 5%; por otro lado, algunos estudios sugieren que para pacientes con tumores > T2 o N+ encontrados en la patología de la cirugía radical se debería ofrecer quimioterapia adyuvante y mejora la sobrevida 25%, sin embargo aún faltan estudios para validar esta afirmación.

Para aquellos pacientes con tumores metastásicos, el tratamiento es con agentes quimioterapéuticos, usualmente Gemcitabina y Cisplatino (GC) o Metrotexate, vincristina, adriamicina, cisplatino (MVAC).

La radioterapia usualmente se recomienda para el control del sangrado local, o incluso cuando el paciente tiene un tumor músculo-invasor y no desea cirugía radical, se le propone hacer resección completa de la masa por RTU y posteriormente se le realiza radioterapia pélvica y quimioterapia sistémica.

Para concluir es importante recalcar el hecho de que todo paciente con hematuria y factores de riesgo para carcinoma de células transicionales debe ser evaluado por un especialista para descartar la presencia de un carcinoma vesical. Al encontrarse en estadios tempranos, éste puede ser tratado y curado.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Epidemiología

El cáncer de próstata (CAP) es el tumor más frecuente en hombres y representa la segunda causa de mortalidad por cáncer, en Estados Unidos. Presenta una incidencia de 163/100000 habitantes (raza blanca) y 250/100000 habitantes (raza negra). En pacientes > 65 años, 85% se encuentran con cáncer de próstata y 75% de los tumores de la próstata se producen en la zona periférica.

Factores de riesgo

Raza

Aquellos pacientes de raza negra tienen una prevalencia mayor de adenocarcinoma de próstata, se presentan en edades más tempranas con mayor volumen tumoral, un mayor antígeno prostático y peor pronóstico.

Historia familiar

Al encontrarse con un familiar en primer grado de consanguinidad con cáncer de próstata se incrementa el RR 2 a 4 veces y es 5 veces mayor si son dos los parientes afectados.

Inflamación

Se considera que uno de los factores de riesgo es la inflamación crónica que lleva a hiperproliferación celular, lo que ocasiona una alteración en los antioxidantes, en los mecanismos de reparación del DNA y en la apoptosis. Sugieren que haber estado expuesto a una infección de transmisión sexual tiene un RR 1.4, haber tenido o tener prostatitis tiene un RR de 1.57.

Andrógenos

Se ha encontrado que un incremento en la concentración de los niveles de testosterona circulantes incrementa la incidencia de cáncer, sin embargo no se ha encontrado una relación dosis respuesta ni una concentración a partir de la cual se incremente el riesgo.

Estrógenos

Se trata de un factor protector por inhibir el crecimiento celular epitelial, en momentos de inflamación se generan metabolitos mutagénicos relacionados. Se ha encontrado que se disminuye la incidencia de cáncer el alto consumo de fitoestrógenos.

Dieta

Existen estudios que sugieren que una dieta baja en grasas, en calcio, con aumento en el consumo de vitamina E y licopenos, así como el ejercicio regular, generan un factor protector para el desarrollo de cáncer de próstata, sin embargo los hallazgos no son consistentes en otros estudios. Por ejemplo, en el estudio SELECT (Clark et al.) no se demostró el factor protector del uso de la vitamina E ni el selenio.

Estrés oxidativo

Se ha encontrado en algunos estudios que las especies reactivas de oxígeno **ROS** (como el superóxido o el peróxido) crean un ambiente de mutagénesis que facilita la iniciación del carcinoma.

Aumento de niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)

El factor de crecimiento relacionado con la insulina es un factor mitogénico y antiapoptótico. Altos niveles implican más riesgo de CAP. Sin embargo existen otros estudios que no corroboran estos hallazgos.

Genética

Se ha evidenciado alteraciones en los genes supresores como el p53, PTEN, cromosoma 16, cromosoma 10, éstos se relacionan con aumento de la incidencia, progresión y agresividad del CAP. Entre otros genes alterados se han encontrado: oncogen RAS, EIF3S3, BCL2 (anti-apoptosis), EGFR, FGFR2c, ERBB2, y MET.

Algunas mutaciones cromosómicas: Cromosoma 1 (riesgo CAP familiar), 8 (cáncer esporádico).

Se ha encontrado polimorfismo genético en las siguientes enzimas:

- 5 alfa-reductasa (mayor en raza negra).
- Receptor de vitamina D (VDR): Normalmente es un factor protector, pero en pacientes de raza negra se disminuye por tanto se incrementa el riesgo de CAP.
- Receptor androgénico (AR): Incrementa el riesgo de CAP familiar.
- Telomerasa: Es un factor para cáncer esporádico.

Historia natural

En estudios de autopsias se encuentra una prevalencia histológica de cáncer de próstata del orden de 30 a 40% en los varones mayores de 50 años. Sin embargo, de éstos se calcula que sólo 1,5% se hacen clínicamente

detectables cada año. El carcinoma de próstata es progresivo y su agresividad biológica está directamente relacionada con el grado de diferenciación celular (escala de Gleason), el TNM, el valor de PSA, entre otros factores.

Clasificación histopatológica

Se utiliza el sistema de clasificación de Gleason que presenta el grado de diferenciación celular encontrado en el estroma prostático. Consta de dos valores: El primero es el grado más frecuentemente encontrado y el segundo es el secundario; posteriormente se obtiene un valor total (por ejemplo: $4 + 5 = 9$), el puntaje total va de 2 a 10. Cuando ambos valores están en iguales proporciones, se ubica el más indiferenciado primero.

Sistema de Gleason

Grado 1: Muy bien diferenciado.

Grado 2: Bien diferenciado.

Grado 3: Moderadamente diferenciado.

Grado 4: Moderadamente a pobremente diferenciado.

Grado 5: Indiferenciado.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA

Basado en la clasificación TNM 2002

Tumor primario, (T) clínico

- TX** El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0** No hay evidencia de tumor primario.
- T1** Tumor primario no es clínicamente aparente (no visible, no palpable).
- T1a** Tumor incidental en 5% o menos del tejido prostático resecaado.
- T1b** Tumor incidental en más del 5% del tejido prostático resecaado.
- T1c** Tumor indentificado por biopsia con aguja (por elevación del APE).
- T2** Tumor primario confinado a la próstata.
- T2a** Tumor compromete < 50% de un lóbulo.
- T2b** Tumor que compromete > 50% de un lóbulo.
- T2c** Tumor compromete ambos lóbulos.
- T3** El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática.
- T3a** Extensión extracapsular uni o bilateral.
- T3b** El tumor compromete vesículas seminales.
- T4** Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevadores del ano y/o pared pélvica.

- El tumor detectado por biopsia en uno o ambos lóbulos prostáticos, que no es palpable o visible por imagenología, se clasifica como T1c.
- La invasión del ápex prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de estos) no se clasifica como T3, sino como T2.

Nódulos linfáticos regionales (N)

- Nx** Metástasis regionales no evaluables.
N0 No hay metástasis regionales.
N1 Metástasis en uno o varios nódulos regionales.

Metástasis a distancia (M)

- Mx** Metástasis a distancia no evaluables.
M0 No hay metástasis a distancia.
M1 Metástasis a distancia.
M1a A ganglios linfáticos no regionales.
M1b A hueso.
M1c A otro sitio.

Cuando hay más de un sitio de metástasis se clasifica como M1c.

Tabla 1. Clasificación de riesgo de D'Amico para carcinoma localizado

Riesgo	PSA	Gleason	TNM
Bajo	<=10	<=6	<=T2a
Intermedio	10 - 20	7	T2b
Alto	>20	>=8	>=T2c

Diagnóstico

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Es una glicoproteína de 33 Kd (Kalikreina 3), producido por células epiteliales lumbinales, es regulada por andrógenos, su función es la lisis del coágulo seminal. Se encuentra en el fluido prostático en concentraciones de 1.000.000 ng/mL y en el suero en concentraciones usualmente < 4 ng/mL.

En el suero el PSA está unido a alfa 1 antitripsina y a alfa 2 macroglobulina, su vida media es de 2 - 3 días y retorna a su valor normal entre 3 - 4 semanas después que la situación que lo elevó se ha corregido. El PSA es órgano-específico no enfermedad-específico.

La elevación aguda del PSA puede ser debida a:

- Prostatitis aguda, biopsia con aguja, retención urinaria aguda, instrumentación de la vía urinaria y el cateterismo. El tacto rectal no incrementa el PSA.

Aquellos pacientes que toman un inhibidor de la 5 alfa-reductasa disminuyen en 50% el valor normal de su PSA con 6 o más meses de tratamiento.

En pacientes asintomáticos sin factores de riesgo, la determinación de los niveles de PSA y su interpretación según **rangos de edad** podría disminuir el número de biopsias innecesarias (ver tabla 2).

Tabla 2. Valor de PSA de acuerdo al rango de edad y la raza.

Rango de edad	Blancos	Asiáticos	Negros
40 - 49 años	0 - 2,5 ng/ml	0 - 2 ng/ml	0 - 2 ng/ml
50 - 59 años	0 - 3,5 ng/ml	0 - 3 ng/ml	0 - 4 ng/ml
60 - 69 años	0 - 4,5 ng/ml	0 - 4 ng/ml	0 - 4.5 ng/ml
70 - 79 años	0 - 6,5 ng/ml	0 - 5 ng/m	0 - 5.5 ng/ml

Relación PSA libre/PSA total

Se puede tomar como una herramienta para niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml cuando existe duda acerca de la indicación de la toma de biopsia prostática, ésta mejora la especificidad del PSA para diagnóstico de cáncer prostático.

Con índices $< 0,07$, la probabilidad de cáncer se acerca a 90%. El valor límite del índice no está definido, pero se recomienda 0,20 para tomar conducta sobre biopsia o seguimiento, con valores superiores se sugiere un diagnóstico y tratamiento adecuada a HPB; por otro lado, con valores menores se sugiere biopsia por la probabilidad de carcinoma.

Otras herramienta que pueden ser utilizadas son:

La **densidad de PSA** (PSA total/volumen de la próstata en centímetros cúbicos (cc) determinado por ecografía) su valor debe ser > 0.15 ng/ml/cc para sugerir la presencia de adenocarcinoma y por tanto se debe realizar biopsia.

La **velocidad de PSA** $> 0,75$ ng/ml/año (para vigilancia después de prostatectomía o PSA inicial > 4 ng/ml) sugieren la presencia de cáncer, sin embargo en la actualidad este valor lo han bajado incluso a valores tan bajos como 0.35 ng/ml/año (para PSA < 4 ng/ml).

A pesar de que todas las herramientas para mejorar la especificidad del PSA se utilizan, actualmente se ha tomado en consideración la realización de la biopsia de próstata en todo paciente con PSA > 4 ng/ml, aunque algunos artículos sugieren que se debe tomar un único valor de PSA como < 2.5 ng/ml (puede ser aplicado para pacientes menores de 50 años, dado que faltan estudios para confirmar su valor).

Biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía

Se toman muestras de la parte periférica prostática donde tiene mayor frecuencia la presencia de carcinoma; usualmente para la primera biopsia, mínimo se deben tomar 6 - 8 cilindros por cada lóbulo, en caso de persistencia de PSA elevado y biopsia negativa se realizará una biopsia por saturación (> 10 - 12 muestras/ lóbulo). Existen estudios que demuestran que la biopsia de próstata debe ser realizada con una adecuada preparación intestinal, con bloqueo analgésico periprostático y se debe utilizar profilaxis antibiótica.

La ecografía transrectal de próstata sólo tiene indicación cuando va acompañada de la biopsia, de otra manera no debe realizarse.

Indicaciones de biopsia de próstata

- PSA > 4 ng/ml.
- Nódulo prostático o próstata pétrea.

Medicina nuclear

La gamagrafía ósea es estudio obligatorio inicial en pacientes con PSA > 10 ng/ml o riesgo intermedio y alto en la clasificación. La probabilidad de una gamagrafía positiva en pacientes con niveles de PSA inferiores a 10 es menor del 1%. Un PSA aislado > 49 tiene un LR + (likelihood ratio positivo) > 6, lo que sugiere que hay 6 veces mayor probabilidad de encontrar una gamagrafía positiva en pacientes con la enfermedad que en pacientes sin la enfermedad.

Tamizaje en cáncer de próstata

El tamizaje en masas en cáncer de próstata, de acuerdo con los últimos estudios que se han publicado desde el año 2005, comparando un grupo de pacientes hombres, asintomáticos, entre 40 y 79 años, a quienes se les realizó tamizaje para cáncer de próstata con antígeno prostático y tacto rectal, con un grupo de iguales características a quienes no les realizó tamizaje, encontraron que la frecuencia de diagnóstico es mayor en el grupo tamiza-

do (como es de esperarse), sin embargo la sobrevida global, la sobrevida cáncer-específica y el grado tumoral son similares en ambos grupos; no hay diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que el tamizaje en cáncer de próstata, como medida de salud pública, probablemente no sea adecuado. Sin embargo faltan estudios para determinar cuál sería la mejor medida para tamizar en salud pública, por ahora se sugiere tamizaje de oportunidad, hombres entre 50 - 70 años (de acuerdo con la expectativa de vida de la población) que ingresen a la consulta del urólogo y pacientes con factores de riesgo (raza negra y familiares con cáncer de próstata).

Importante tomar en consideración que cuando se decide la realización de una búsqueda del diagnóstico de cáncer de próstata se debe realizar el tacto rectal junto al antígeno prostático.

Tratamiento

El tratamiento depende del estado del tumor en el momento del diagnóstico.

Se emplean cuatro modalidades de tratamiento:

- Tratamiento quirúrgico.
- Radioterapia.
- Hormonoterapia.
- Vigilancia activa.

Carcinoma de próstata localizado < cT2c Nx Mo

Tratamiento quirúrgico: Prostatectomía radical retropúbica, con linfadenectomía pélvica bilateral. Es el manejo de elección en pacientes con carcinoma de próstata localizado, usualmente en pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años. El procedimiento consiste en la extracción de toda la próstata incluyendo su cápsula, así como las vesículas seminales y los ganglios pélvicos, posteriormente se une la vejiga a la uretra; puede ser realizado abierto, por laparoscopia o robótica. Como todo procedimiento quirúrgico tiene complicaciones, como sangrado, infección, pero las más importantes para el paciente son la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil, sin embargo la frecuencia de estas se ha disminuido dada la mejoría de la técnica quirúrgica y la preservación de las bandeletas neurovasculares y el esfínter externo.

Radioterapia: La radioterapia externa es otra de las modalidades de tratamiento que puede ser realizada en estos pacientes; puede ser 3D conformacional, con intensidad modulada, o braquiterapia de baja tasa (preferible para pacientes de bajo riesgo), todas tienen complicaciones relacio-

nadas, similares a la cirugía, como son incontinencia, disfunción eréctil, proctitis, cistitis, sin embargo este tema debe ser tratado por el especialista por lo tanto no es tema del presente escrito.

Carcinoma de próstata localmente avanzado cT3-4 Nx Mo

El tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado hasta el momento es la radioterapia combinada con terapia hormonal [análogos LHRH antes de la radioterapia, durante y post radioterapia (por 1 - 3 años)]

Incluso podría realizarse prostatectomía radical retropúbica con linfoadenectomía pélvica bilateral en pacientes jóvenes muy seleccionados, con estadio clínico T3, gleason < 8 y PSA menor de 20 ng/ml, pues hasta un 25% pueden estar sobreestadificados.

Carcinoma de próstata avanzado. Cualquier T N1 o M1

Hormonoterapia: Se puede realizar orquidectomía quirúrgica o médica (ej: con inhibidores de la LHRH). Los medicamentos que se utilizan en la actualidad para la orquidectomía médica son los análogos LHRH (acetato de leuprolide, acetado de goserelina, y acetato de triptorelina) cuyo manejo es mensual o trimestral subcutáneo o intramuscular, sin embargo su uso debe ser por personal especializado.

Los antiandrógenos se utilizan como coadyuvantes en el tratamiento; existen de dos tipos: esteroideos y no esteroideos. Dentro de los esteroideos se clasifica la ciproterona que está cubierta por el sistema de salud de Colombia, sin embargo tiene mayores efectos adversos que los demás. Dentro de los no esteroideos se utilizan la flutamida, la bicalutamida, entre otros, sin embargo sus indicaciones, dosis y seguimiento debe ser realizado por el especialista en urología.

CÁNCER DE PENE

Antes de iniciar la descripción específica del carcinoma de pene, es importante describir las lesiones premalignas que tienen riesgo o están asociadas al carcinoma epidermoide:

Lesiones premalignas

Leucoplaquia: Es una enfermedad de baja frecuencia que se manifiesta con placas solitarias o múltiples; se presentan sobre glande o prepucio y pueden afectar el meato; con mayor frecuencia se presenta en diabéticos. Al examen histológico se encuentra: acantosis, hiperqueratosis y paraque-

ratosi. Su manejo incluye la eliminaci3n de factores irritantes y la resecci3n quir3rgica en caso de compromiso de meato o extensi3n.

Balanitis xer3tica obliterante: Se trata de una lesi3n blanquecina, indurada, que compromete el prepucio, el glande y en ocasiones el meato. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes diab3ticos de edad media; el examen microsc3pico demuestra una epidermis atr3fica y anomalía en el dep3sito de col3geno.

Usualmente la conducta es quir3rgica con circuncisi3n y en ocasiones es necesaria la meatoplastia; se ha descrito el manejo con esteroides t3picos con pobre mejoría.

Cuerno cut3neo: Lesi3n que forma un sobrecrecimiento y cornificaci3n del epitelio peneano, usualmente se genera sobre una placa, abracci3n o una verruga. El manejo es su excisi3n con un margen de tejido normal.

Balanitis pseudoepiteliomatosa mic3cea y querat3sica: Se consideran lesiones inusuales que se presentan como hiperqueratosis en el glande, con característicás de carcinoma verrucoso; su tratamiento es ablaci3n tipo resecci3n o crioterapia y seguimiento clínico.

Carcinoma in situ, eritroplastia de Queyrat, enfermedad de Bowen: Generalmente se presentan como una lesi3n roja, aterciopelada, ligeramente levantada de bordes definidos, que puede ulcerarse o generar dolor. Se denomina eritroplastia de Queyrat cuando compromete glande, prepucio y cuerpo del pene, diferente a enfermedad de Bowen cuando compromete el resto de los genitales y periné.

Hasta en 30% de los pacientes se puede presentar con transformaci3n histol3gica a carcinoma escamoso. Su diagn3stico se realiza por biopsia y el tratamiento es la fulguraci3n, el láser, el nitr3geno líquido o 5 fluorouracilo al 5% o imiquimod. Si compromete el prepucio se puede realizar circuncisi3n.

Tumores benignos

Condiloma acuminado: Se trata de una proliferaci3n epitelial debida al virus del papiloma humano (VPH), usualmente benigna, especialmente de los tipos 6 y 11. Se manifiesta más frecuentemente después de la pubertad por el inicio de las relaciones sexuales, dado que se considera una enfermedad de transmisi3n sexual.

Macrosc3picamente, son lesiones papilares o verrucosas que cuando confluyen tienen forma de m3rula, afecta tanto glande como prepucio. Al examen histol3gico se encuentra que las células del epitelio superficial

suelen contener vacuolas (coilocitos). A diferencia del carcinoma *in situ*, su maduración tiene un orden establecido.

La mayoría de las lesiones son consideradas benignas, sin embargo pueden recaer ante la persistencia de la infección. Su tratamiento puede ser la resección quirúrgica con circuncisión, la fulguración, el láser, el nitrógeno líquido, la podofilina, el ácido tricloracético o 5 fluorouracilo.

Papulosis bowenoide: Se presenta con múltiples lesiones papulosas pigmentadas en los genitales externos, principalmente el pene. Al examen microscópico suele confundirse con condiloma acuminado y enfermedad de Bowen y en muy raras ocasiones evoluciona a carcinoma invasor.

Condiloma gigante: Denominado tumor de Buschke-Lowenstein y condiloma acuminado gigante. 46% está asociado a VPH, la mayoría con subtipos 6 y 11, aunque también puede presentarse con subtipos 16 y 18 los cuales se asocian con un crecimiento más invasivo. Son de crecimiento lento, sin embargo pueden invadir, producir fistulas, sangrado, secreción, sobreinfección y olor. Puede presentarse asociada a adenopatías inguinales inflamatorias, ocasionalmente sobreinfectadas.

Su tratamiento es quirúrgico con una excisión local conservadora, dado su comportamiento (no hace metástasis pero produce invasión local), sin embargo la patología debe demostrar la no coexistencia con carcinoma escamocelular, incluso puede ser necesario, según el compromiso local, realizar penectomía.

Tumores malignos

Carcinoma epidermoide o carcinoma escamocelular

Epidemiología

El carcinoma de pene tiene una prevalencia menor al 1% de los cánceres en Estados Unidos, con una incidencia de 0.3 a 1.3/100000 hombres. Se ha evidenciado que en países en vía de desarrollo la incidencia aumenta a 1.5 a 3.7/100000 hombres, principalmente en África, Asia y Sudamérica. Ocurre con mayor frecuencia en la sexta década de la vida, aunque se ha encontrado 19% de los casos en menores de 40 años y 7% en menores de 30 años.

Etiología

El factor etiológico más importante relacionado con el carcinoma del pene es la mala higiene. Se ha postulado que la acumulación de esmegma en pacientes fimóticos produce inflamación crónica que posteriormente generará un carcinoma.

Además se ha interrogado la presencia de VPH en la etiología del carcinoma de pene sugiriendo el inicio de relaciones sexuales como un factor predisponente.

Otros factores de riesgo encontrados son: La edad, dado que en hombres de edad avanzada se incrementa el riesgo de carcinoma de pene; el tabaquismo tiene un riesgo relativo (RR) de 3 para desarrollar carcinoma escamoso, además se ha encontrado que es dosis-dependiente.

Por lo general la enfermedad no se observa en varones circuncidados al nacer, sin embargo no se ha podido comprobar que la circuncisión sea un factor protector para prevenir esta enfermedad.

El 95% de los carcinomas del pene son de tipo escamocelular; entre otros encontramos: melanomas, sarcomas y enfermedad de Paget.

Diseminación

La diseminación principal es por vía linfática hacia los ganglios femorales e ilíacos. La piel del prepucio y del cuerpo drenan hacia los ganglios inguinales superficiales, mientras que el glande y los cuerpos cavernosos drenan a los profundos. Así mismo, el drenaje de los ganglios inguinales es hacia la región pélvica.

La afección de los nódulos inguinales puede resultar en necrosis de piel, infección y sangrado por compromiso de los vasos femorales.

Las metástasis a distancia son evidentes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los casos y pueden afectar pulmón, hígado, hueso y cerebro.

Diagnóstico

El cuadro clínico es muy variado, se manifiesta por engrosamiento epitelial en el glande o en la superficie interna del prepucio, que evoluciona hasta formar crecimiento exofítico o ulceroso que erosiona el glande, el cuerpo o ambos.

Dados los problemas en el sistema de salud, la llegada al urólogo es tardía, 50% de los pacientes su demora supera el año.

La fascia de Buck es la barrera natural contra la extensión local del tumor; por otro lado, cuando el tumor es capaz de penetrarla, se encuentra con la túnica albugínea lo que implicaría el compromiso del cuerpo cavernoso, lo que cambiaría el pronóstico y establece un potencial para la diseminación vascular.

Usualmente se presentan con una lesión indurada o ulcerada, con eritema, incluso cambios inflamatorios o sólo un pequeño nódulo (Figura 14.6). Otros pueden presentar: dolor, secreción, síntomas irrita-



Figura 14.6. Carcinoma escamocelular de pene

Cortesía: Dr. Herney A. García

tivos a la micción y sangrado. La fimosis puede retardar la aparición de la masa y por consiguiente el diagnóstico. La lesión primaria puede caracterizarse respecto a la localización, tamaño y compromiso de los cuerpos cavernosos. Puede presentarse en cualquier lugar del pene, sin embargo son más frecuentes en el glande (48%), seguido por el prepucio (21%) o en ambas (9%), en el cuerpo del pene se presenta con muy baja frecuencia (2%).

El 50% de los pacientes se encuentran con adenopatías inguinales, sin embargo sólo 50% tienen un compromiso por metástasis, el resto tienen un compromiso por inflamación/infección.

La confirmación histológica es necesaria; es decir, que a todo paciente con una lesión sugestiva de carcinoma debe realizársele una biopsia.

Es de recordar en este momento que toda úlcera en pene debe ser evaluada, de una manera prioritaria, si en algún momento se sospecha de infección de transmisión sexual (chancro, sífilis, condiloma, etc.), debe ser tratada como tal, pero debe mejorar en menos de 15 días, de lo contrario debe ser tomada una biopsia para descartar un carcinoma.

Para los estudios de extensión se realizará radiografía de tórax y tomografía abdominopélvica con medio de contraste para evidenciar o descartar la presencia de adenopatías pélvicas o nódulos pulmonares.

La clasificación internacional utilizada es el TNM 2002, que se describe a continuación:

Tumor primario (T)

- TX** No puede evaluarse el tumor primario.
- T0** No hay evidencia de tumor primario.
- Tis** Carcinoma *in situ*.
- Ta** Carcinoma verrugoso no invasor.
- T1** Tumor invade tejido conectivo subepitelial.
- T2** Tumor invade cuerpo esponjoso o cavernoso.
- T3** Tumor invade uretra o próstata.
- T4** Tumor invade otras estructuras adyacentes.

Nódulos linfáticos regionales (N)

- NX** No pueden evaluarse los nódulos linfáticos regionales.
- N0** No hay metástasis a los nódulos linfáticos regionales.
- N1** Metástasis en un solo nódulo linfático superficial inguinal.
- N2** Metástasis en nódulos linfáticos inguinales superficiales múltiples o bilaterales.
- N3** Metástasis en nódulo(s) linfático(s) profundo(s) inguinal(es) o pélvico(s) unilateral(es) o bilateral(es).

Metástasis a distancia (M)

- MX** No puede evaluarse la metástasis a distancia.
- M0** No hay metástasis a distancia.
- M1** Metástasis a distancia.

Sin embargo la discusión de la clasificación del TNM no hace parte del desarrollo del presente capítulo.

Tratamiento

El carcinoma de pene es una enfermedad de rápida progresión y con una alta mortalidad. El manejo de esta entidad depende del estadio clínico de la lesión, sin embargo éste le compete exclusivamente al urólogo, de tal forma que lo más importante para el médico general es la remisión prioritaria al especialista para evaluar la lesión e iniciar el manejo. El carcinoma de pene tiene varios esquemas de tratamiento entre los que se encuentran:

- Penectomía parcial o radical.
- Linfadenectomía inguinal y pélvica.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.

Es importante mencionar que el tratamiento del carcinoma de pene es eminentemente quirúrgico, requiere excisión conservadora de pene en lesiones muy pequeñas con un seguimiento estricto o incluso puede llegar a penectomía parcial o total dependiendo de la extensión y localización del tumor.

Adicionalmente deben ser manejados los ganglios linfáticos inguinales cuyas cadenas (superficial y profunda) deben ser extraídas, dependiendo de ciertos factores del tumor (clasificación TNM, presencia de invasión linfovascular y grado histológico).

Posteriormente se deberá realizar la linfadenectomía pélvica de uno o ambos lados, sin embargo el pronóstico de estos pacientes en caso de salir positivo es muy pobre, con una sobrevida menor al 10% a 5 años, por lo que en la actualidad no se está aconsejando su uso.

Para estadios avanzados o metástasis a distancia puede ser necesaria la utilización de quimioterapia y la radioterapia para el control local y sistémico, no así en estadios tempranos o localizados.

Para concluir, el carcinoma de pene debe tener una pronta atención y remisión al especialista para darle un manejo adecuado, comprendiendo que usualmente es quirúrgico.

CÁNCER DE TESTÍCULO

Generalidades

Los tumores testiculares son considerados como la neoplasia más común entre los 15 y los 35 años. Es el más curable de los tumores sólidos y se considera que los tumores de células germinales son usualmente sensibles a la radioterapia y la quimioterapia. Los tumores de células germinales representan 90 - 95% de los tumores malignos primarios testiculares.

Los tumores de células germinales son de 5 tipos: seminomas, células embionales, saco de Yolk, teratoma y coriocarcinoma.

El 50% tienen dos líneas celulares, sin embargo para realizar una clasificación basada en el tratamiento se considera que los tumores testiculares son de dos tipos: Seminomatosos y no seminomatosos.

Tumores seminomatosos

Los tumores seminomatosos (30 - 70% de todos los casos de tumor testicular) se presentan entre 30 - 40 años, con tres tipos: clásico, anaplásico y espermatocítico. Usualmente se presenta como seminoma típico y representan 80 - 85% de los seminomatosos. Es raro en adolescentes y niños.

Los tumores anaplásicos son poco frecuentes, entre 5 - 10%, sin embargo se les atribuye el 30% de las muertes por cáncer de testículo.

El 50% de los tumores espermatocíticos se presentan en mayores de 50 años, representan entre 2 - 12% de los tumores seminomatosos y tienen un pronóstico más favorable.

Presentan inmunohistoquímica positiva para CD 117, gonadotropina coriónica (bHCG) positiva en < 10% y nunca elevan alfa-feto proteína.

Tumores no seminomatosos

Se subdividen en carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma y tumor de saco de Yolk. 66% tienen una mezcla de las líneas.

El tumor de saco de Yolk es el más frecuente en niños y jóvenes; en éste se encuentra alfa-feto proteína (AFP) positiva en > 90% de los casos.

Carcinoma embrionario presente en 3 - 6% de los tumores testiculares, poco elevan AFP y poco o no elevan bHCG.

El teratoma corresponde al 3% de los tumores testiculares en adultos y 38% en los niños, se puede presentar con células inmaduras y maduras.

El coriocarcinoma presenta valores elevados de bHCG 99% de las veces.

Epidemiología

Existe riesgo de presentar cáncer de testículo en 0.2% de la población (1/500), los picos de presentación son menores de 10 años en los que el seminoma es raro, entre 20 y 40 años (seminoma frecuente) y mayores de 60 años (seminoma poco frecuente).

Existe más frecuencia en los pacientes de raza blanca de estrato medio y se incrementa en aquellos pacientes con hermanos que han tenido tumor testicular, lo que favorece la etiología genética. Son más frecuentes en el lado derecho y 3% son bilaterales.

Etiología

Testículo no descendido

Los factores de riesgo asociados a esta entidad son:

- Incremento de la temperatura.
- Alteración en la morfología de las células germinales.
- Alteración en el flujo sanguíneo.
- Disfunción endocrina.
- Disgénesis gonadal.

El riesgo, de acuerdo con diferentes estudios, se incrementa entre 3 - 44 veces (RR 3 - 44) y como ya se habló en la sección de urología pediátrica, la orquidopexia previene si ésta es realizada antes de los 3 - 6 meses de nacido.

Otras hipótesis incluyen:

Hormonal: Estudios en ratones indican que existe riesgo de maldescenso testicular y disgénesis cuando a las madres de los ratones se les inyectan estrógenos, sin embargo esta hipótesis estaría de acuerdo con la teoría del testículo no descendido.

Otras incluyen atrofia testicular y trauma, sin estar claro su fundamento.

Historia natural

Debe considerarse que todos los tumores testiculares de tipo germinal son malignos, por lo tanto su regresión espontánea es muy rara.

La túnica albugínea es la barrera natural y su vía de diseminación usualmente es linfática aunque también puede realizarlo por vía vascular. La diseminación generalmente es hacia los ganglios linfáticos retroperitoneales, posteriormente torácico y supraclavicular.

En tumores no seminomatosos con ganglios negativos en la escanografía y marcadores negativos, se encuentra una probabilidad hasta de 30% de tener micrometastasis en los ganglios retroperitoneales.

Presentación clínica

Se presentan usualmente como una masa no dolorosa o con edema testicular. Pocos pacientes se presentan por infertilidad o con dolor súbito. 10% de los pacientes tienen metástasis al momento de la presentación.

La evaluación clínica es importante, se debe realizar una historia clínica completa y un examen físico enfocado en el área genital.

Se encuentra un testículo aumentado de tamaño, duro, sensación de masa, se debe evaluar si hay compromiso o no de la piel escrotal, si presenta adenopatías o no.

Hasta 20% de los pacientes se pueden presentar con cuadros infecciosos que pueden confundir al médico tratante.

La ecografía testicular es una de las ayudas diagnósticas más importantes en la evaluación de estos pacientes pues usualmente nos muestra áreas hipoeoicas o alteraciones en el interior del parénquima testicular (homogénea o heterogénea, incluyendo quistes) que sugiere la presencia de un tumor. Se destaca la aplicación en tumores testiculares intraparenquimatosos no palpables pero que se presentan con metástasis.

En caso de duda se puede realizar una resonancia magnética nuclear con gadolinio testicular que ha mostrado tener buenas características operativas para el diagnóstico de tumor testicular cuando la ecografía no ha mostrado características que apoyen o descarten el diagnóstico.

Es claro entonces que el diagnóstico de las masas testiculares debe ser realizada por una buena historia clínica, identificando factores de riesgo, un excelente examen clínico identificando la masa y lesiones que sugieran enfermedad metastásica y una ecografía que sustente el diagnóstico.

Marcadores tumorales

Alfa-feto proteína (AFP)

Producida por el saco de Yolk, el hígado y el tracto gastrointestinal, su vida media es 5 a 7 días y usualmente se presenta en pacientes con tumores germinales de tipo: carcinoma embrionario, teratocarcinoma, tumor de saco de Yolk o mezclas. Generalmente no se presenta en seminoma puro ni coriocarcinoma.

Gonadotropina coriónica (bHCG)

Se puede elevar con pacientes con LH incrementada por castración, se presenta elevada en 100% de los pacientes con coriocarcinoma, 40 - 60% de carcinoma embrionario y 5 - 10% de seminoma puro. Su vida media es de 24 - 36 horas (puede ser elevado por la marihuana).

Deshidrogenasa láctica (LDH)

Se trata de un marcador que se correlaciona con el tamaño y la extensión tumoral, más que con la presencia o ausencia de un tipo histológico de tumor.

Los tumores no seminomatosos (50 - 70%) tienen una AFP elevada y 40 - 60% tienen bHCG elevada.

La presencia de marcadores positivos después del procedimiento quirúrgico es reflejo de una enfermedad sistémica y requiere una aproximación con la quimioterapia.

Todo paciente con masa en testículo debe tener una ecografía testicular, marcadores tumorales, radiografía de torax y escanografía contrastada de abdomen, los últimos dos estudios para descartar la presencia de metástasis.

Incluso los pacientes con tumores no seminomatosos se sugiere que deben tener también escanografía contrastada de tórax. En este punto es prioritaria la remisión al especialista urólogo.

Clasificación

Basado en el TNM 2002, se trata de una clasificación basada en la histología postquirúrgica, incluyendo los marcadores tumorales.

pT Tumor primario (Patológico)

Tx Desconocido.

pT0 Sin evidencia de tumor.

pTis Neoplasia intratubular de células germinales.

pT1 Tumor limitado al testículo y el epidídimo sin invasión vascular o linfática puede o no invadir la albugínea sin afectar la vaginal.

pT2 Tumor limitado al testículo y el epidídimo con invasión linfovascular con afectación de la túnica vaginal.

pT3 Tumor invade el cordón espermático con o sin invasión linfovascular.

pT4 Tumor invade el escroto con o sin invasión linfovascular.

N Nódulos linfáticos (Clasificación clínica)

Nx Afección desconocida.

N0 Ausencia de metástasis ganglionares.

N1 Nódulos de tamaño < 2 cm o múltiples adenopatías < 2 cm.

N2 Nódulos entre 2 a 5 cm de diámetro o múltiples menores 5 cm.

N3 Nódulos mayores de 5 cm.

M Metástasis a distancia

Mx Desconocida.

M0 Ausencia de metástasis.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Nódulos no regionales o pulmón.

M1b Otros sitios.

S Marcadores tumorales**Sx** Marcadores no disponibles.**S0** Marcadores negativos.**Tabla 1. Estadificación basada en los marcadores tumorales.**

	LDH	bHCG	AFP
S1	< 1.5 x n	<5000	< 1000
S2	1.5 a 10	5000 – 50000	1000 - 10000
S3	> 10 x n	> 50000	> 10000

N = límite superior normal de LDH

Tratamiento

El tratamiento de los tumores testiculares se basa en tres intervenciones:

- Cirugía.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.

Cirugía

Todo paciente con masa testicular sugestiva de tumor debe ser sometido a una orquiectomía radical. Se trata de la extracción del testículo por vía inguinal, haciendo una ligadura alta y temprana del cordón para evitar la diseminación hematogena con la manipulación de la masa, además no se “viola” el escroto, que es la barrera natural.

Es claro que cualquier tipo de procedimiento quirúrgico debe ser realizado por un especialista en urología.

Al momento del diagnóstico:

60 - 80% de los seminomas están confinados al testículo.

60 - 70% de los no seminomatosos tienen metástasis.

Los tumores germinales no seminomatosos evidenciados por la patología del testículo tienen indicación de linfadenectomía retroperitoneal, que consiste en la extracción de todos los ganglios retroperitoneales, dependiendo del lado de la lesión y la presencia de masas; así mismo será la extensión de la resección. Este tipo de cirugía tiene alto riesgo de sangrado por la manipulación de los grandes vasos y de aneyaculación y disfunción por la lesión de los nervios retroperitoneales, por tal motivo este tipo de cirugía y su indicación deben estar manejadas por el urólogo.

Quimioterapia

La indicación de quimioterapia se da en aquellos pacientes con evidencia de enfermedad sistémica (masas retroperitoneales persistentes, marcadores positivos después de la orquidectomía), usualmente se utiliza bleomicina, etopóxido y cisplatino (BEP) sin embargo su uso debe estar indicado y manejado tanto por el urólogo como por el oncólogo clínico.

También puede ser utilizado en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad con disminución del número de ciclos y dosis y tiene igual eficacia que la linfadenectomía retroperitoneal en tumores no seminomatosos o la radioterapia en tumores seminomatosos.

Radioterapia

Su indicación se da en pacientes con tumores seminomatosos en estadios tempranos y localizados de la enfermedad, sin embargo como fue nombrado en el aparte anterior, la quimioterapia también puede ser utilizada en este tipo de casos.

La sobrevida de los tumores testiculares en la actualidad es cercana al 100% a 5 años con tumores localizados y la terapia adyuvante ya nombrada, sin embargo tienen recaída hasta de 20%.

En conclusión, toda masa testicular debe ser remitida al urólogo de forma prioritaria para hacer un manejo quirúrgico temprano y así permitir una sobrevida elevada en estos pacientes. Sobre todo, jamás realizar punción o biopsia de un testículo con sospecha de una masa testicular.

BIBLIOGRAFÍA

Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C. et al. (2003), *German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial.* J Clin Oncol; 21(8):1505-1512.

Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A. et al. (2008), *Guidelines on testicular cancer.* European Association of Urology.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D., Church TR. et al. (2009), *Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial.* N Engl J Med; 360:1310-1319.

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F., et al. (2010), *Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer*. N Engl J Med; 362:1192-1202.

Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Böhle A., Palou J. (2008), *Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer*. European Association of Urology.

Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. (2009), *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)*. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Lancet. 2005 Aug 13-19; 366(9485):572-578.

Bolla M. Gonzalez D., Warde P., Dubois JB., Mirimanoff RO., Storme G. et al. *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. NEJM; 337(5):295-300.

Bratt O. (2002), *Hereditary prostate cancer: clinical aspects*. J Urol; 168(3):906-913.

Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjønneland A. et al. (2006), *Tobacco smoke and bladder cancer-in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Int J Cancer; 119(10):2412-2416.

Böhle A, Bock PR (2004), *Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression*. Urology; 63(4):682-687.

Campbell S., Novick A., Bukowski R. (2007), "Chapter 47 - Renal Tumors", in: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia. Elsevier.

Carroll P, Albertsen P., Greene K., Babaian R., Carter HB., Gann P. (2009), *Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 update*. American Urological Association.

Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM. et al. (2005), *Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy*. J Urol; 173(1):38-41.

Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. (2000), *Epidemiology of human papillomavirus infection*. Scand J Urol Nephrol Suppl; 20(5):194-200.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. (2007), TARGET Study Group. *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. N Engl J Med; 356(2):125-134.

Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F (2004), *The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 13(3):340-345.

Ficara V, Maffei N, Piacentine I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W (2002), *Local treatment of penile squamous cell carcinoma*. Urol Int; 69(3):169-173.

Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerruto MA, Novara G, Cavalleri S, Artibani W. (2002), *Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis*. Int Urol Nephrol; 34(2):245-250.

Garcia HA, Varela R. (2010), *Validéz diagnóstica del antígeno prostático específico para la presencia de metástasis en pacientes con cáncer de próstata*. Urol. Colomb.; 19(3):13-18.

Groll RJ, Warde P, Jewett MA (2007), *A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance*. Crit Rev Oncol Hematol; 64(3):182-197.

Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V. et al. (2008), *Guidelines on prostate cancer*. European Association of Urology.

Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. (2003), *Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review*. J Urol; 170(1):5-11.

Jones JS, Campbell SC. (2007), "Chapter 76 - Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS)", in: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia. Elsevier.

Heidenreich A, Ravary V. (2004), European Society of Oncological Urology. *Preoperative imaging in renal cell cancer*. World J Urol; 22(5):307-315.

Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE (2004), *The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk*. Nat Rev Cancer; 4(7):519-527.

Lopez-Beltran A, Montironi R (2004), *Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification*. Eur Urol; 46(2):170-176.

Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F.A., Patard J-J. et al. (2008), *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. European Association of Urology.

Lundstam S, Jonsson O, Lyrdal D, Peeker R, Pettersson S (2003), *Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma-long-term results*. Scand J Urol Nephrol; 37(4):299-304.

Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, Van Tinteren H, Nieweg OE (2003), *Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy*. J Urol; 170(3):783-786.

Mobilio G, Ficarra V (2001), *Genital treatment of penile carcinoma*. Curr Opin Urol; 11(3):299-304.

Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. (2003), *Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution*. Urology; 61(5):982-986.

Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. (1996), *Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark*. *Cancer Causes Control*; 7(2):264-274.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O. et al. (2007), *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*; 356(2):115-124.

Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. (2005), *MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial*. *Lancet*; 23-29; 366(9482):293-300.

Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. (2005), *Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. *J Clin Oncol*; 23(12):2763-2771.

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffieux C, Denis L, et al. (2006), *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials*. *Eur Urol*; 49(3):466-477.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol FJ, Tammela T, Ciatto S, Nelen V., et al. (2009), *Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study*. *N Engl J Med*; 360:1320-1328.

Shelley MD, Burgon K, Mason MD. (2002), *Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review*. *Cancer Treat Rev*; 28(5):237-253.

Solsona E., Algaba F., Horenblas S., Pizzocaro G., Windahl T. (2008), *Guidelines on penile cancer*. European Association of Urology.

Spermon JR, Kiemeny LA, Meuleman EJ, Ramos L, Wetzels AM, Witjes JA (2003), *Fertility in men with testicular germ cell tumours*. *Fertil Steril*; 79(Suppl 3):1543-1549.

Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL (2002), *Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials*. *J Urol*; 168(5):1964-1970.

Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ten Bokkel-Huinink WW, van de Vijver M, et al. (2002), *Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumours*. *Urology*; 59(6):923-929.

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger AS, et al. (2008), *Guideline on bladder cancer (muscle invasive and metastatic)*. European Association of Urology.

Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, et al. (2005), *Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?* J Urol; 174(4 Pt 1):1218-1221.

Uzzo RG, Novick AC (2001), *Nephron-sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes.* J Urol; 166(1):6-18.

Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. (2006), *Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001).* Eur J Cancer; 42(8):1062-1067.

Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H (2002), *Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis.* J Clin Oncol; 20(22):4448-4452.

Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL. et al. (2003), *A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer.* N Engl J Med; 349(5):427-434.

Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA (2000), *The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies.* Cancer; 89(3):630-639.