



**Ministerio
de Salud**

Gobierno de Chile

Guía Clínica

Cáncer de Próstata *en personas de 15 años y más*



**SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL
2010**

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica PRÓSTATA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS
Minsal, 2010.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

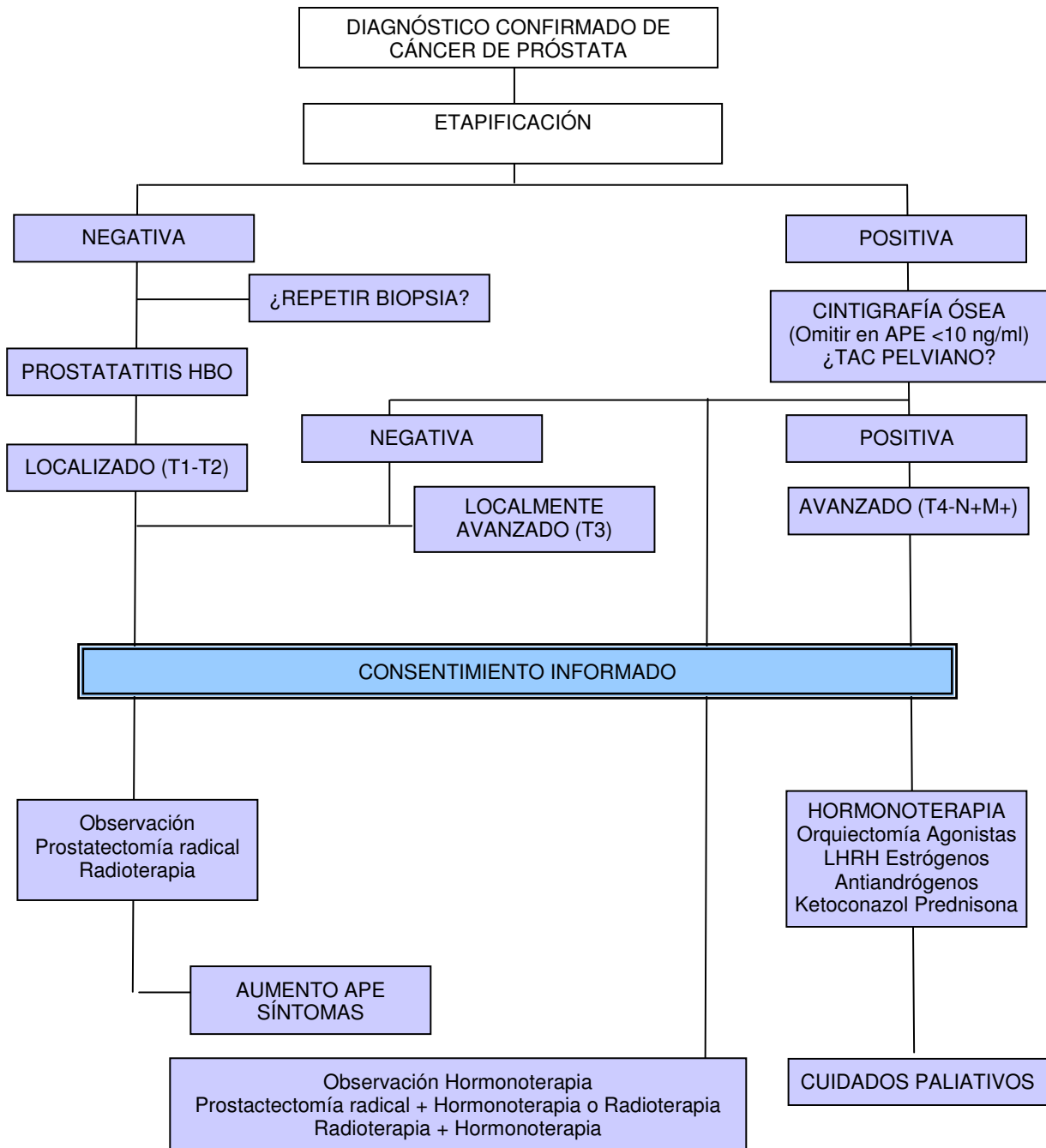
1ª edición 2006

Fecha de publicación: 2010

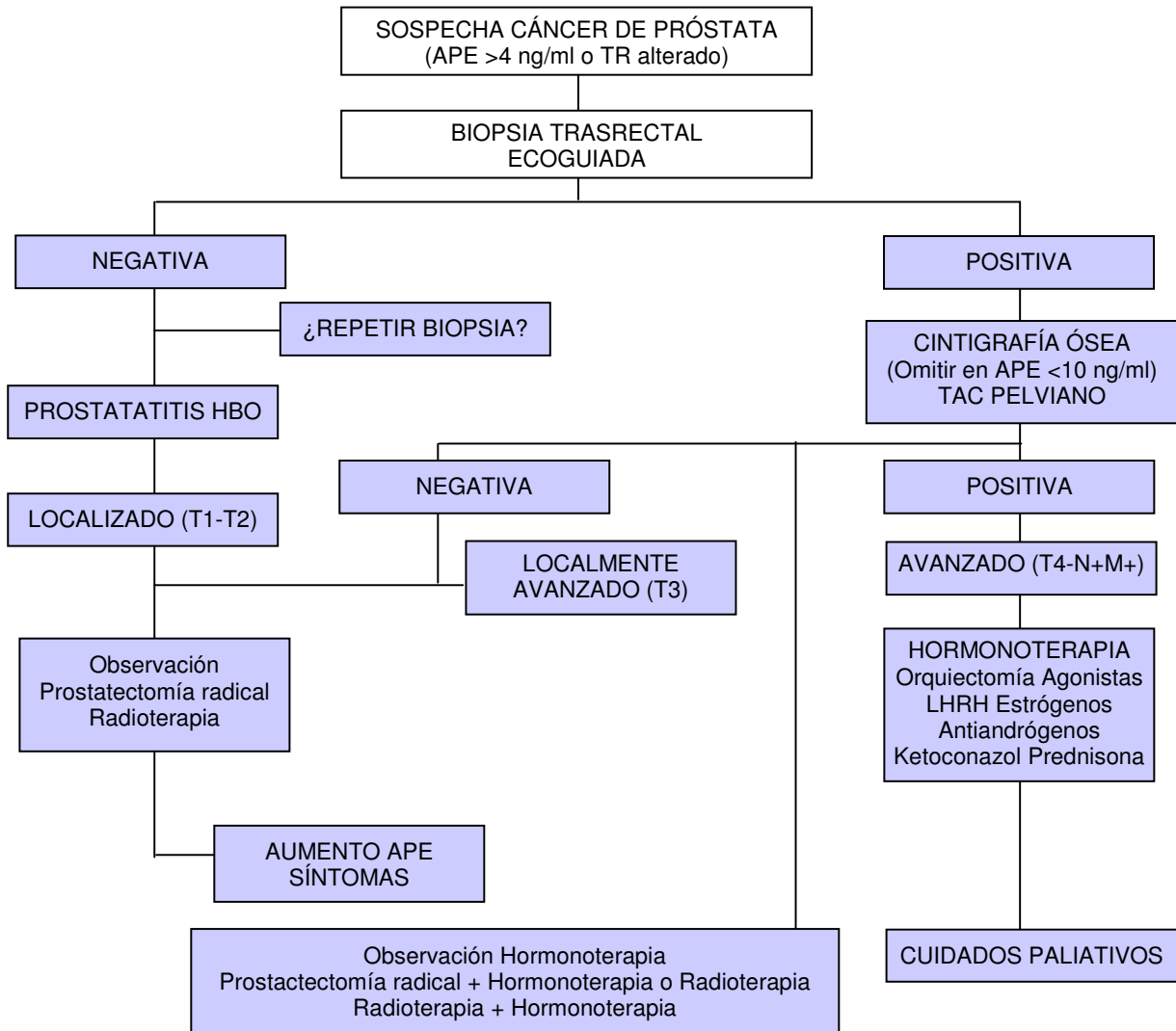
ÍNDICE

FLUJOGRAMA CÁNCER DE PRÓSTATA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS	4
FLUJOGRAMA Desde la sospecha hasta la paliación	5
Recomendaciones Clave	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Descripción y Epidemiología del Cáncer de Próstata	8
1.2 Alcance de la Guía	10
1.3 Declaración de intención	10
2. OBJETIVOS	11
3. RECOMENDACIONES	12
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	13
3.2 Diagnóstico y etapificación	14
3.3 Tratamiento	16
3.4. Seguimiento	22
4. IMPLEMENTACION DE LA GUIA	23
4.1. Diseminación e Implementación de la Guía	23
4.2. Evaluación	23
5. DESARROLLO DE LA GUÍA	24
5.1 Grupo de trabajo	24
5.3 Validación de la Guía	26
5.4 Vigencia y actualización de la Guía	26
ANEXO 1: Glosario de Términos y abreviaturas	27
ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación	28
ANEXO 3. Protocolo recomendado para estudio de muestras prostáticas	29
ANEXO 4. Definiciones TNM en Cáncer de Próstata	32
ANEXO 5. Tablas de Partin	34
ANEXO 6. Riesgo de fallecer por cáncer de próstata vs otras patologías	38
ANEXO 7. Criterios de Respuesta	39
ANEXO 8. Consentimiento Informado	41
REFERENCIAS	42

FLUJOGRAMA CÁNCER DE PRÓSTATA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS



FLUJOGRAMA Desde la sospecha hasta la paliación



Recomendaciones Clave

Recomendaciones	Grado recomendación
No se recomienda la aplicación de programas de tamizaje universal para cáncer de próstata, mientras no exista evidencia de calidad que avale su efectividad en términos de sobrevida y calidad de vida.	2
Los pacientes mayores de 40 años, con sintomatología urinaria (por ejemplo, síntomas obstructivos), deben ser examinados con TR y APE.	4
Las opciones de tratamiento deben ser discutidas con el paciente debidamente informado de los beneficios y riesgos potenciales de cada modalidad.	4
El comité oncológico es indispensable al momento de ofrecer alternativas de tratamientos al paciente (urología - radioterapia oncológica)	4
Hasta ahora ningún esquema de quimioterapia ha resultado en mejoría de la sobrevida, su desarrollo puede ser motivo de estudios clínicos.	4
En enfermos expuestos a terapia curativa se debe realizar seguimiento con control cada 3-6 meses por los primeros 5 años y luego anual por más de 15 años. No se justifica el uso de otros exámenes a menos que el APE ascienda o aparezcan síntomas de recurrencia.	4
Todos los pacientes deben recibir apoyo psicológico desde la confirmación del diagnóstico, durante el tratamiento y seguimiento.	2
Todos los pacientes post cirugía deben recibir rehabilitación.	2
El seguimiento de los pacientes tratados por un cáncer localizado: debe realizarse medición de APE cada 6 meses durante 10 años y después anualmente.	4
En pacientes asintomáticos el TR y la ecografía transrectal son innecesarias para evaluar recurrencia local cuando el APE es menor a 4 ng/ml. Asimismo, en ausencia de dolor óseo, la cintigrafía es inútil con APE menor a 20 ó 40 ng/ml.	4
El APE deja de ser confiable en pacientes con hormonoterapia, incluso hasta 12 meses después de terminada ésta.	4

RESUMEN

El cáncer de próstata constituye la tercera causa de muerte por cáncer en hombres en Chile y es reconocido como una prioridad de salud pública para el país.

OBJETIVOS

Orientar a los equipos de salud en el manejo del cáncer de próstata desde su detección precoz hasta el tratamiento paliativo de los enfermos con cáncer avanzado, de acuerdo con la mejor evidencia disponible y a las condiciones nacionales.

METODOLOGÍA

La guía se elaboró sobre la base del protocolo para el manejo del cáncer de próstata, formulado para el sector público por el grupo asesor del Ministerio de Salud, que integraron urólogos, oncólogos, radioterapeutas y anatomopatólogos representantes de las respectivas sociedades científicas nacionales, y que fue realizado a partir de una exhaustiva revisión de la literatura y el consenso de los especialistas, y de una revisión sistemática de la literatura adicional llevada a efecto por la Pontificia Universidad Católica de Chile, específicamente para apoyar el desarrollo de la guía.

SÍNTESIS DE RECOMENDACIONES

La detección precoz del cáncer de próstata mediante exámenes de tamizaje a escala poblacional, no se considera aún una práctica recomendada y se está a la espera de los resultados de grandes ensayos clínicos, que debieran aclarar si tal estrategia es efectiva o no para reducir la mortalidad por la enfermedad y mejorar la sobrevida de los pacientes. En materia de tratamiento existen diversas opciones efectivas de terapia, que incluyen principalmente la cirugía, la terapia hormonal y la radioterapia y en cuya selección, además de los factores propios del tumor y del huésped, las preferencias de los pacientes juegan un rol importante. La mayoría de estos tratamientos posee efectos indeseados significativos en la calidad de vida de los casos tratados, que comprometen a un porcentaje alto de los pacientes. Previo a cualquier tratamiento por estadio, debe darse la oportunidad de diálogo informado entre paciente y médico, con clara oportunidad de deliberación por parte del paciente. Reducir tales efectos constituye un desafío importante para la Investigación Clínica en este campo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y Epidemiología del Cáncer de Próstata

El carcinoma de próstata es un tumor que se presenta generalmente en hombres mayores de 50 años y que a nivel mundial ha ido adquiriendo progresivamente mayor importancia como problema de salud pública, tanto por el aumento de su importancia como causa de muerte, como por el aumento de su incidencia.

Algunas de sus características distintivas son:

- a. Alta incidencia: en estudios de autopsia se encuentra un cáncer prostático en más del 70% de los hombres en la 8ª década de la vida.
- b. Crecimiento lento: se estima que un cáncer localizado tardará más de 5 años en dar metástasis y más de 10 en provocar la muerte del enfermo por esta causa.
- c. Alta tasa de respuesta a tratamiento hormonal, incluso en etapas avanzadas.

En la actualidad cada vez más los enfermos se diagnostican en una etapa asintomática, como hallazgo por APE elevado y menos frecuentemente en la biopsia de una cirugía por Hiperplasia Prostática Benigna. Hoy, la edad media para el diagnóstico es de 70 años, muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades sin jamás haber padecido incapacidad significativa proveniente de su cáncer. La mortalidad por cáncer versus otras patologías depende de la edad al diagnóstico y grado de diferenciación (mientras más bien diferenciado el cáncer, el riesgo de morir por éste, es bajo, en comparación al asociado a otras patologías).

En Chile la mortalidad ha aumentado progresivamente en los últimos años – Figura 1 – llegando a 17,4 por cien mil en 2002 y constituyendo la 3ª causa de muerte por cáncer en los hombres (responsable de alrededor de 1.200 muertes anuales)¹. La incidencia de la enfermedad es desconocida, pero se ha estimado entre 55 y 57 por 100.000 en los últimos años². Por su parte, se ha reportado una prevalencia de 9,2 por 1.000 en hombres entre 40 y 59³.

Entre los factores de riesgo a considerar se encuentran especialmente la edad y los antecedentes familiares (aunque sólo el 10% de los cánceres son familiares, el riesgo aumenta con el número de familiares de primer grado enfermos; con un familiar es el doble y con más de 2 es de 5 – 11 veces mayor). No se ha identificado ninguna intervención que sea efectiva para la prevención primaria del cáncer de próstata.

Los cánceres de próstata son adenocarcinomas en más del 95% de los casos y el grado de diferenciación tumoral, está directamente relacionado con la probabilidad de metástasis y de muerte. Se utiliza la clasificación de Gleason que mide los 2 grados histológicos predominantes en la muestra, adjudicándole a cada uno un puntaje de 1 a 5, lo que se traduce en un score de 2 – 10.⁴

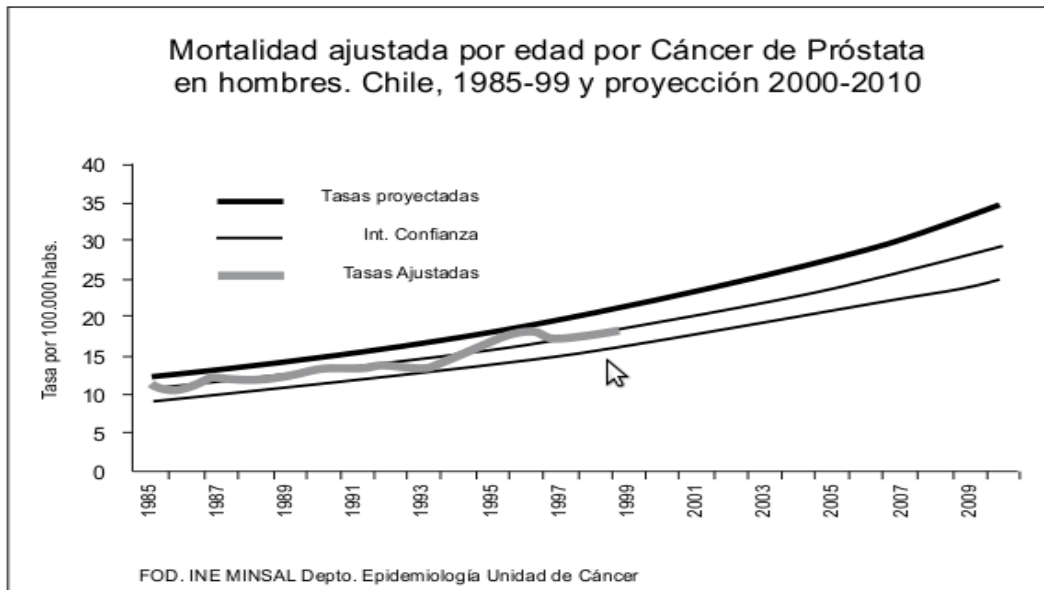
¹ DEIS, MINSAL, Mortalidad por causas, Serie histórica.

² Corti D., Fonerón A., Troncoso L., Ebel L., Marchetti P., Muñoz N., Epidemiología del cáncer de próstata. Provincia de Valdivia, 1990-2000. Rev. Chil. Uro 2002 63(2), 211-14.

³ Baechler R., Henríquez R., Aqueveque X., Martínez ME., Soto A., Prevalencia del cáncer de próstata n la comuna de Talca, VII Región Chile Rev Med Chil. 2001 Nov; 129(11):1305-10.

⁴ Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined historical grading and clinical staging. Journal of Urology 111(1): 58 – 64, 1974.

Figura 1. Mortalidad por cáncer de próstata en Chile



Los tumores localizados no presentan síntomas. Cuando se sospecha su presencia por un APES elevado o un tacto rectal sugerente, se procede a realizar una biopsia prostática – usualmente en forma ambulatoria - y si se confirma el diagnóstico, se debe evaluar el grado de diseminación (etapificación).

El pronóstico y la modalidad de tratamiento dependen de la etapa de extensión del tumor. Se distinguen 4 etapas: las etapas I y II corresponden a tumores localizados; en la etapa III el tumor se ha diseminado fuera de la cápsula prostática y puede haber compromiso de vesículas seminales, y en la etapa IV hay metástasis ganglionares o a distancia. En el pronóstico influyen también la edad, las comorbilidades y los niveles de APE preoperatorios.

La sobrevida de los pacientes con cáncer prostático, varía considerablemente entre un país y otro. En general, los pacientes con cáncer clínicamente localizado, sometidos a prostatectomía radical retropúbica, pueden esperar sobrevidas totales libres de recurrencias a 5, 10 y 15 años, en torno a 85%, 75% y 65% respectivamente, y sobrevidas libres de metástasis de alrededor de 95%, 90% y 80% a iguales plazos. En pacientes con tumores localmente avanzados sin metástasis, la sobrevida total libre de recurrencias a 5 y 10 años, puede llegar a 75% y 60%, respectivamente.

En los tumores localizados, la cirugía radical es el tratamiento estándar, y mejora la sobrevida global. La radioterapia es una alternativa en estos pacientes y no existen pruebas concluyentes sobre la superioridad de una u otra. A mayor plazo de seguimiento el beneficio se expresa especialmente por el menor riesgo de metástasis y progresión loca. La conducta expectante en pacientes de edad avanzada, ha sido postulada como una alternativa válida, dado que es probable que fallezcan por otra causa. Con la cirugía, entre un 5% - 10% de los pacientes presentan incontinencia o falta de control urinario a 5 años, y 0 a 100% disfunción eréctil, dependiendo de la edad y la técnica quirúrgica.

En tumores más avanzados se agregan como opciones de tratamiento principalmente la radioterapia y la terapia hormonal (antiandrógenos, orquiectomía).

La justificación del tamizaje poblacional mediante APE y tacto rectal ha sido materia de largo debate y aunque algunas guías lo recomiendan en todo sujeto de 50 años o más y en aquellos de más de 40, con historia familiar de cáncer de próstata, también hay quienes cuestionan la costo-efectividad de esa recomendación y que el balance final de beneficios y efectos indeseados se incline a favor de los primeros.

1.2 Alcance de la Guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a:

- Todos los pacientes con cáncer de próstata diagnosticado, en cualquier estado de evolución.

Situaciones en las que no es aplicable la guía

Si bien la guía se considera válida para la gran mayoría de los pacientes con este tipo de cáncer, ocasionalmente el médico tratante puede identificar casos especiales de cáncer de próstata en los que no sean aplicables las recomendaciones. Se sugiere que tales casos sean evaluados en forma multidisciplinaria para las decisiones de manejo.

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier guía local derivada de ella, sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia, pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

- Aportar recomendaciones sobre el manejo del cáncer de próstata, basados en las mejores evidencias científicas disponibles y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad en el estudio diagnóstico y en tratamiento del cáncer de próstata.
- Orientar a médicos generales y otros no especialistas, respecto de los criterios de aplicación e interpretación de los métodos de detección precoz del cáncer de próstata.
- Apoyar a la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de pacientes con cáncer de próstata.
- Apoyar la definición del régimen de garantías explícitas en salud, en lo que al cáncer de próstata se refiere.

3. RECOMENDACIONES

¿Cuál es el mejor método de tamizaje?

Existe una mayor proporción de cánceres detectados en etapa temprana con el tamizaje, pero no hay evidencia concluyente del efecto sobre la mortalidad y/o calidad de vida ni sobre su potencial costo-efectividad.

Síntesis de evidencia

Tacto rectal y Antígeno Prostático específico: las revisiones sistemáticas disponibles sólo se refieren a la capacidad de discriminación diagnóstica de los test (S, E, VPN, VPP). Existe una mayor proporción de cánceres detectados en etapa temprana con el tamizaje, pero no hay evidencia concluyente del efecto sobre la mortalidad y/o calidad de vida ni sobre su potencial costo-efectividad. Existen ECA en curso que debieran aportar conclusiones definitivas en algunos años (sus resultados preliminares no estarán disponibles antes del año 2008). La combinación de ambos métodos aumenta la sensibilidad.^{3,4,5, 6,7,8,9,10,11}

Rangos de APE específicos para edad, Velocidad de cambio de APE, Densidad de APE, Razón APE libre/total: en general para este tipo de pruebas no se ha demostrado mejoría clínicamente significativa en la capacidad de discriminación diagnóstica respecto del APE, o bien su punto de corte óptimo no ha sido determinado todavía. Se ha sugerido que en algunos casos podrían ser más útiles para el seguimiento luego de una primera biopsia negativa.^{12,13,14,15,16,17,18,19,20}

La **ultrasonografía transrectal** no ha demostrado efectividad como método de tamizaje

Recomendaciones sobre tamizaje y sospecha diagnóstica	Nivel Evidencia
No se recomienda la aplicación de programas de tamizaje universal para cáncer de próstata, mientras no exista evidencia de buena calidad que avale su efectividad en términos de sobrevida y calidad de vida.	2
La decisión de usar el APE como tamizaje debiera individualizarse y discutirse con cada paciente (riesgo-beneficio).	4
Cuando se decida aplicar, el tamizaje debe realizarse mediante TR y APE combinados y puede repetirse cada 1-2 años (en pacientes con APE menor a 2 ng/ml la frecuencia de control podría ser cada 2 años).	4
Se recomienda el tamizaje de los sujetos a partir de los 40 años de edad que poseen parientes de primer grado con antecedente de Cáncer de próstata, en especial si éste ha sido de inicio temprano, excluidas a las personas con una expectativa de vida menor de 10 años.	2
El umbral para la detección de casos mediante APE es de 4.0 ng/ml.	-
La interpretación del APE debe considerar los siguientes factores que lo alteran: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedades: infección, hiperplasia benigna de la próstata. ▪ Procedimientos: cateterismo uretral, cistoscopia, biopsia, cirugía. ▪ Drogas: Finasteride (lo disminuye en un 50%), antiandrógenos, agonistas LHRH. ▪ Nota: el Tacto rectal reciente o la eyaculación no varían significativamente el APE. 	-

No se recomienda el uso sistemático para fines de tamizaje de:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rangos específicos de APE por edad. ▪ Velocidad de APE. ▪ Densidad de APE. ▪ Razón APE libre/total. 	-
Los pacientes mayores de 40 años, con sintomatología urinaria (por ejemplo, síntomas obstructivos), deben ser examinados con TR y APE.	4
A todo paciente con TR alterado debe solicitarse un examen APE.	4
Todo paciente con TR o APE alterado debe ser remitido a evaluación por urólogo.	4

3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

La presente guía fue elaborada mediante una metodología que abarcó las siguientes etapas:

- a. Identificación y focalización del problema de salud. Se realizó a partir de las orientaciones dadas en documentos referenciales del Ministerio de Salud⁵, que tratan sobre las prioridades sanitarias nacionales.
- b. Identificación de escenarios clínicos y de las tecnologías de salud a considerar en la formulación de la Guía: intervenciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y otras necesarias para el manejo del problema de salud especificado, excluyendo aquellas consideradas obsoletas o en fase experimental.
- c. Proceso de búsqueda bibliográfica, selección y análisis de estudios relevantes según criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta fase tuvo como objetivo identificar revisiones sistemáticas actualizadas, y en ausencia de ellas, estudios primarios del mejor nivel de calidad disponible. Parte de este proceso fue desarrollado por la Pontificia Universidad Católica de Chile, quien realizó una revisión sistemática de la literatura, sobre algunos de los aspectos del manejo del cáncer de próstata en los que existían incertidumbres¹. Se utilizó además, la revisión de literatura desarrollada de la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud para la confección del protocolo “Cáncer de Próstata” 2002-2005², y se realizaron búsquedas dirigidas sobre preguntas o aspectos específicos no cubiertos en estas fuentes.
- d. Síntesis de resultados sobre efectividad y seguridad de las tecnologías. Se confeccionaron tablas resumen con los hallazgos que la revisión de la literatura, y se asignó a cada intervención la categoría de evidencia que la respalda. Esta información será publicada en documentos anexos y no forma parte del cuerpo de la guía. Detalles sobre el proceso de búsqueda bibliográfica, el análisis de validez de los estudios, la clasificación de la efectividad de las intervenciones y la síntesis de resultados pueden ser consultados en el documento de referencia “Instructivo: Establece Requisitos Básicos para la Elaboración de Guías Clínicas y Protocolos del Ministerio de Salud” (Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud, Departamento de Calidad en Salud, División de Planificación y Presupuesto,

⁵ Sistema de acceso universal con garantías explícitas (AUGE): Informe Técnico sobre la Construcción del Régimen de Garantías en Salud Año Base. Tomo II: Fichas Técnicas Preliminares de los Componentes y Problemas Prioritarios. Enero de 2003. Ministerio de Salud, Secretaría Ejecutiva de la Reforma.

⁶ Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Ministerio de Salud, División de Rectoría y Regulación Sanitaria, Departamento de Epidemiología, Primera Edición, Octubre de 2002.

Subsecretaría de Redes Asistenciales), disponible en www.minsal.cl, sección Calidad de prestadores.

- e. Formulación de recomendaciones para el manejo del problema de salud: se hicieron tomando como referencia la síntesis de evidencia, y en forma especial, el protocolo para el manejo del cáncer de próstata ya citado, formulado por urólogos, oncólogos, radioterapeutas y anatomopatólogos representantes de las respectivas sociedades científicas, y que constituye el consenso de los especialistas nacionales en la materia.

Niveles de evidencia

La evidencia científica disponible en torno a cada una de las intervenciones consideradas en la guía, fue clasificada según los niveles de evidencia descritos. Esta clasificación fue adaptada de la literatura internacional y pretende aportar a los profesionales del ámbito clínico un sistema de categorías que sea simple y fácilmente interpretable. Se excluyó del sistema de clasificación los estudios de pruebas diagnósticas.

3.2 Diagnóstico y etapificación

Síntesis de evidencia

Biopsia: constituye el estándar de oro para el diagnóstico^{22,23}. El uso de profilaxis antibiótica disminuye la tasa de complicaciones infecciosas del procedimiento. La biopsia repetida aumenta la sensibilidad en pacientes con una primera histología negativa pero con APE sugerente²⁴. Las complicaciones importantes son de baja frecuencia. Se puede observar hematuria (18-50%), hematospermia (30%), rectorragia (5-10%), retención urinaria (1-2%) e infección (1%).

Respecto a la modalidad de biopsia, no hay evidencia concluyente sobre la superioridad de ningún método, sin embargo, la biopsia sistemática detecta más cánceres que la biopsia guiada por ecografía o digitalmente y los esquemas extendidos (con muestras adicionales dirigidas en sentido lateral), detectan más cánceres que el esquema estándar por sextantes, al parecer sin aumentar significativamente las complicaciones.^{9,25}

Tacto rectal y APE (para etapificación): el tacto rectal es impreciso como método aislado (alta sensibilidad pero muy baja especificidad para detectar compromiso extracapsular, 30% a 50% de los enfermos son subetapificados en comparación con el estadio patológico) y debe utilizarse en combinación con los parámetros de la biopsia (incluido Score de Gleason) y el APE (< 10 ng/ml; ≥ 10 ng/ml)^{26,27}. Este último es altamente predictivo de la extensión y de la sobrevida de la enfermedad. Un APE <10 representa un riesgo de diseminación ganglionar < 1%, un APE < 20 implica un riesgo de metástasis óseas < 1%, y si el APE es > 50 el riesgo de metástasis óseas supera el 50%^{23,29}. Por su parte, el **ultrasonido transrectal** (para etapificación)³⁰, no ofrece resultados superiores al tacto rectal.

Cintigrama óseo: es el examen con mayor sensibilidad para la detección de metástasis óseas. Ningún examen clínico o de laboratorio o combinación de ellos tiene valor predictivo individual suficiente para detectar subgrupos de pacientes que podrían no

requerir cintigrafía ósea para su etapificación, sin embargo, los sujetos no tratados previamente, con niveles de APE bajo 10 ng/ml, puntaje de Gleason < 8 y que no presentan dolor óseo, poseen muy baja probabilidad de metástasis óseas³¹.

TC de abdomen y pelvis: pese a ser altamente específica, posee muy baja sensibilidad para la detección de infiltración de vesículas seminales o infiltración linfática (S<30%). La RNM tiene un rendimiento similar⁹.

APE para diagnóstico de recidiva post-radioterapia: altamente sensible (S: 90-95%) y moderadamente específico (E: 70-75%). Los estudios disponibles utilizan definiciones variables del valor de APE para predecir recaída clínica. Algunos utilizan la definición de ASTRO de falla bioquímica, otros el valor nadir post-radioterapia, alzas consecutivas o puntos de corte diversos. Todas poseen valor predictivo^{32,33,34,35,36}.

Recomendaciones para el diagnóstico

- Todo paciente con APE alterado (APE > 4ng/ml; Velocidad APE >0,75; APE Edad elevado) o sospecha de cáncer al TR (nódulo duro o aumento de consistencia) realizado por especialista debe ser sometido a biopsia de próstata.
- La técnica de biopsia sistemática bajo ecografía es preferible a las técnicas dirigidas a zonas sospechosas. Como mínimo deben tomarse 6 muestras, una por cada sextante. El uso de la técnica estándar o modalidades extendidas (por ejemplo, además de las 3 de cada lóbulo, 2 muestras laterales adicionales), debe ser resuelto por el especialista en base a la anatomía local y condiciones del paciente.
- Los pacientes sometidos a biopsia prostática deben recibir profilaxis antibiótica (Quinolona o aminoglicósido) y lavado rectal.
- La anestesia local en la base de la próstata con lidocaína al 1%, permite disminuir las molestias sin aumentar la morbilidad.
- La biopsia debe ser repetida -por ejemplo, con técnica extendida- en pacientes con histología negativa, pero TR sospechoso o APE persistentemente elevado o en aumento.
- Se recomienda que el estudio de las muestras se realice según un protocolo estandarizado (en Anexo 3 se entrega una propuesta al respecto), y que se tome especialmente en consideración lo siguiente:
 - a. Biopsia por punción: debe explicitarse claramente el porcentaje y localización del cáncer en cada una de las muestras.
 - b. Espécimen de Prostatectomía Radical: debe informarse el grado de Gleason, volumen tumoral, bordes y extensión extraprostática.

Recomendaciones para la etapificación y clasificación histopatológica

- La etapificación del paciente se realizará mediante la clasificación TNM (AJCC) – ver Anexo 4 – y debe considerar principalmente y en combinación:
 - Resultados del tacto rectal.
 - Resultados del APE.
 - Linfadenectomía pélvica en casos seleccionados.
 - Cintigrafía ósea en casos seleccionados.
 - RNM o TC en casos seleccionados.

- La cintigrafía ósea es el examen con mayor sensibilidad para la detección de metástasis óseas. En general, los pacientes con niveles de APE < 10 ng/ml y sin sintomatología ósea no requieren cintigrafía.
- RNM o TC pueden estar indicados en pacientes con riesgo intermedio o alto de metástasis nodales (T2; APE > 20 ng/dl; puntaje Gleason > 6), que son potenciales candidatos a prostatectomía radical, con el objetivo de no realizarla en el caso de metástasis linfáticas.
- La linfadenectomía pélvica (por cirugía abierta o laparoscópica), está indicada en pacientes con alto riesgo de compromiso nodal, por ejemplo: estadios clínicos T3 - preferentemente T3c- ó T4, compromiso nodal en los métodos de diagnóstico por imágenes, niveles de APE pre-biopsia > 20 ng/dl, tumores pobremente diferenciados (Gleason 8-10), compromiso extenso a la biopsia.
- La clasificación histopatológica se realizará mediante la clasificación de Gleason.
- Para la estimación del riesgo de extensión extraprostática y de diseminación ganglionar se recomienda el uso de las Tablas de Partin, que utilizan la etapificación clínica, el APE y el grado de Gleason de la biopsia (ver Anexo 5).

3.3 Tratamiento

Síntesis de evidencia

Prostatectomía radical vs conducta expectante en cáncer clínicamente localizado: ECA con mayor seguimiento demuestra discreta > mortalidad global y por causa específica en pacientes no operados a 10 años, y un efecto clínicamente más significativo en el riesgo de metástasis a distancia y progresión local. Otro ECA vs Placebo, no demostró diferencias^{8,9}. Proporción alta de pacientes operados, presenta efectos adversos tardíos: incontinencia (5-20%), disfunción eréctil (30-100%), estenosis de anastomosis (1-19%). Las complicaciones perioperatorias incluyen: muerte (0,5%), fístula urinaria (1-2%), lesión rectal (1-4%), sangrado masivo (1-8%), trombosis venosa profunda (0-8%), embolia pulmonar (0-5%) y linfocele (1-3%).

Prostatectomía radical vs radioterapia: los resultados de un estudio de cohorte sugieren que en sujetos con cáncer bien diferenciado, la sobrevida específica a 10 años no difiere entre quienes son expuestos a prostatectomía radical y grupos pareados por edad expuestos a radioterapia u observación. En hombres con cáncer moderado y pobremente diferenciado, la sobrevida podría ser mayor y parece existir un gradiente a favor de la cirugía mientras menor la diferenciación^{8,9,46,38}. La Radioterapia tendría mejores resultados en cuanto a continencia urinaria y disfunción eréctil, pero con mayor incidencia de incontinencia rectal. Estos resultados no deben considerarse definitivos por las limitaciones propias de los estudios de cohorte para comparar intervenciones.

No se identificó ECA que hubiera evaluado la braquiterapia en sus distintas modalidades incluyendo dosis bajas vs placebo o cirugía, pero se reconoce como opción de tratamiento por resultados de series de casos. La radioterapia conformacional disminuye significativamente las complicaciones.

Las complicaciones de la radioterapia incluyen: rectitis (sangrado, incontinencia rectal) en 5-20%, cistitis (sangrado, urgencia e incontinencia) en 5-20%, impotencia en 30-100%, y estenosis uretral en un 1% de los pacientes tratados.

Prostatectomía radical vs Prostatectomía radical + radioterapia: no hay evidencia de beneficio en sobrevida. Hay mejor control local en pacientes pT3N0³⁹.

Irradiación pélvica electiva: inefectiva.^{40,41}

Hormonoterapia: todas las estrategias usadas (castración, DES, análogos LHRH), son igualmente eficaces en controlar actividad androgénica, pero el uso de DES está asociado a una relativamente alta incidencia de mortalidad cardiovascular^{41,45}. La estrategia más costo-efectiva sugerida por la literatura es la orquiectomía. Los análogos LHRH son igualmente efectivos que la orquiectomía.

En inicio precoz de las terapias de supresión hormonal es más efectivo que el inicio tardío (> sobrevida total a 10 años [OR=1.5] y > sobrevida libre de enfermedad a 10 años [OR=3]) y sin efectos adversos relevantes. La terapia de supresión máxima también es más efectiva que la monoterapia (> sobrevida general a 5 años, HR=0.87), aunque a expensas de mayores efectos adversos y abandono (10%)^{44,45}. Por último, no existen ECA que hayan comparado la terapia de supresión hormonal continua versus la intermitente.

Quimioterapia en cáncer metastásico hormono-refractario: la mitoxantrona y el docetaxel han demostrado efectividad en la reducción de síntomas en estos pacientes, siendo éste último ligeramente más efectivo (proporción de pacientes con reducción significativa del dolor 35% vs 22%)^{46,47}. Con docetaxel 2 ECA han mostrado cierto beneficio en sobrevida, pero éste resulta muy discreto desde el punto de vista clínico (sobrevida promedio 18 vs 16 meses) y el costo del fármaco es 6 veces mayor⁴⁸.

Nota: detalles sobre la efectividad de algunas formas de terapia en escenarios más específicos se comentan en conjunto con las recomendaciones.

Recomendaciones

A. Cáncer localizado (T1-2 NX-0 M0):

Recomendaciones de tratamiento	Nivel Evidencia
Las opciones de tratamiento deben ser discutidas con el paciente debidamente informado de los beneficios y riesgos potenciales de cada modalidad.	4
En la decisión sobre el tratamiento adecuado se deben considerar los factores del paciente (expectativa de vida, comorbilidades, condición general de salud, potencia sexual, etc.) y del tumor (estadio clínico, grado de diferenciación de Gleason y APE). Para ello, las tablas de sobrevida comparativa del Cáncer de próstata vs otras patologías (Anexo 6), las tablas predictoras del estadio patológico (Partin, Anexo 5) y los deseos del paciente son fundamentales.	4

Estas opciones y sus indicaciones preferentes incluyen:	
Observación: en pacientes que comprendan adecuadamente el problema, con tumores de bajo volumen, bien diferenciados (Gleason 2 - 5), y expectativa de sobrevida < 10 años.	2
En caso de optar por este tratamiento se recomienda: control periódico de por vida con APE y TR cada 6 meses.	4
Esta modalidad implica diferir el tratamiento hasta que aparezcan síntomas o hasta que la velocidad de progresión de la enfermedad lo amerite (para este efecto puede utilizarse como referencia el tiempo en que el APE dobla su valor, o un determinado valor absoluto del examen, aunque no existe todavía una recomendación concreta al respecto).	4
Prostatectomía radical: En general se reserva para enfermos con expectativa de vida mayor a 10 años sin patologías concomitantes graves, con enfermedad de riesgo medio y alto de progresión:	
T1a: el riesgo de progresión es de un 5% a 5 años, pero de un 50% a 15 años, por lo que se recomienda ofrecerla a enfermos jóvenes con expectativa de vida mayor a 10 años.	
T1b-T1c-T2a- T2b: es la indicación más frecuente y en la que se obtienen las mayores tasas de curación. Sobrevida libre de enfermedad (recurrencia del APE), de 75-87% a 5 años y de 50-70% a 10 años.	1
<ul style="list-style-type: none"> • La cirugía no se recomienda en presencia de enfermedad con alto grado de avance local, en pacientes con menos de 10 años de expectativa de vida o después de un tratamiento fallido de radioterapia. • La disección pélvica intraoperatoria (linfadenectomía ilioobturatriz), puede omitirse en pacientes con niveles bajos de APE (< 10 ng/ml), bajo puntaje de Gleason (7) y enfermedad clínicamente temprana (< T2b). 	

Recomendaciones para la prevención de complicaciones:

- a) Incontinencia: adecuada disección del ápex.
- b) Disfunción Eréctil: la técnica de preservación unilateral permite retener potencia sexual en cerca del 40 % de los pacientes y la bilateral en 65 %. En general no se recomienda realizar preservación de nervios en enfermos con APE >15ng/ml, score de Gleason > 7, TR con un T2b ó con compromiso del ápex, con invasión perineural en la biopsia por punción o en pacientes con disfunción eréctil previa.
- c) Estenosis de Cuello: evitar plastia de cuello menor de 24 F.
No existe evidencia suficiente que apoye el uso sistemático de terapias coadyudantes (radioterapia, bloqueo hormonal), en estos pacientes.

Recomendaciones para el manejo de recurrencias post cirugía:

Se define por la presencia de un APE detectable ($\geq 0,2$ ng/ml en general).

Ante una recurrencia debe reetapificarse el enfermo con Cintigrafía ósea y TC pelviano.

Cuando la recurrencia bioquímica es posterior a los 12 meses, el tiempo para un aumento del doble del APE es bajo y los niveles de APE son menores a 1 ng/ml, la recurrencia probablemente es local y por lo tanto la Radioterapia ofrecería una oportunidad curativa.

La recomendación es irradiar electivamente estos pacientes 2 a 3 meses posteriores a la cirugía, o en caso que se decida por observar la radioterapia debe ser indicada antes que el PSA sobrepase la cifra de 0,6 ng/ml. La radioterapia externa debe ser conformada sobre la logia prostática y la dosis total recomendada es de 6600 cGy en fracciones de 200-210 cGy ICRU. No hay datos que respalden incrementos de dosis. Es importante contar con histogramas dosis-volumen, de tal forma de limitar la dosis a recto, a no más de 25% de la dosis a logia. No se recomienda asociar bloqueo hormonal a menos que exista compromiso de ganglios y/o vesícula seminal.

Radioterapia externa: es la otra alternativa con potencial curativo, que debe ser discutida con estos pacientes. Será el tratamiento de elección en pacientes que no cumplen condiciones para observación y que no aceptan el tratamiento quirúrgico. La radioterapia debe ser conformacional.

- Recomendaciones específicas de manejo según respuesta esperada a la radioterapia:
 - a) **Riesgo bajo: tumores T1, 2a, Gleason hasta 6 y PSA < 10 ng/ml.**
Estos pacientes pueden ser exitosamente tratados con prostatectomía radical, braquiterapia o radioterapia externa. La radioterapia externa debe ser conformada y la dosis total mínimo de 6600 cGy en fracciones de 200-210 cGy ICRU. No se recomienda asociar bloqueo hormonal.
 - b) **Riesgo intermedio: tumores T 2b, T2c, Gleason 7, PSA entre 10 y 20 ng/ml.**
La dosis de radioterapia en general debe ser superior o igual a 7600 cGy, en fracciones de 200-210 cGy ICRU.
 - c) **Riesgo alto: tumores T3a ó mayores, Gleason > 7, PSA > 20 ng/ml.**
Existen estudios que sugieren beneficios con el uso de tratamiento combinado de radio-hormonoterapia. La hormonoterapia se debe mantener por un mínimo de 2 años y debe iniciarse preferentemente dos a tres meses antes del comienzo de la radioterapia. En tratamiento combinado la dosis recomendada de radioterapia es de 7600-7770 cGy, en fracciones de 200-210 cGy ICRU.
- En todos los casos es importante contar con histogramas dosis-volumen, de tal forma de limitar la dosis a recto a no más de 30% de la dosis máxima a próstata.
- No existe indicación de irradiación nodal pélvica electiva en estos pacientes.

Braquiterapia: el uso de semillas radioactivas ha ganado popularidad. Para casos seleccionados de buen pronóstico (APE <10ng/ml, Gleason <7y T2 ó menos), los resultados serían similares a la cirugía y con menor morbilidad. La calidad de la evidencia existente, el alto costo del tratamiento y el hecho de que se requiera una experiencia considerable para lograr resultados aceptables, hacen que este tipo de tratamiento no sea aún recomendado como una terapia estándar en nuestro medio.

- Recomendaciones para el manejo de recurrencias post radioterapia:
 - No existe una definición clara para la recurrencia después de Radioterapia. La ASTRO definió la recurrencia como el ascenso consecutivo en 3 APE separados al menos por 3 meses.
 - En estos enfermos la hormonoterapia es la única alternativa de tratamiento aceptable, ya que la cirugía tiene altísima morbilidad; sin embargo, no hay datos que respalden el uso de hormonoterapia electiva en pacientes asintomáticos que solamente exhiben alza de APE post radioterapia.

Seguimiento de los pacientes tratados por un cáncer localizado: debe realizarse medición de APE cada 6 meses durante 10 años y después anualmente.

B. Cáncer localmente avanzado (estadios T3 N0 M0, T4 N0 M0, T1-4 N1M0)

Las opciones de tratamiento en estos pacientes deben adaptarse a cada caso en particular e incluyen observación, deprivación androgénica, cirugía y radioterapia solas o en combinación. Nuevamente, el paciente debe participar en las decisiones de tratamiento debidamente informado sobre los beneficios y efectos adversos potenciales de cada intervención que se le ofrezca. Ni radioterapia sola, ni cirugía sola ni hormonoterapia son alternativas de tratamiento con intención curativa.

Nota: en general la probabilidad de curación en enfermos con compromiso extraprostático o con linfonodos positivos con un solo tratamiento (Prostatectomía Radical o Radioterapia), es casi 0. Sin embargo, la combinación de tratamientos potencialmente, puede resultar en curación o en mejorías significativas de la sobrevida.

Observación: esta conducta puede ser considerada en un grupo seleccionado de enfermos con enfermedad clínicamente localizada, pero con morbilidad importante asociada y expectativa de vida limitada.

Prostatectomía radical:

Hasta un 15% de los tumores clasificados clínicamente como T3 están sobreestapificados (son en realidad pT2), y hasta un 20% tiene a 5 años un APE indetectable. Por lo tanto, puede discutirse la opción de tratamiento quirúrgico en casos seleccionados de enfermos jóvenes, teniendo a la vista los riesgos de la cirugía.

En los enfermos en que la biopsia de la Prostatectomía Radical demuestre la presencia de extensión extraprostática o compromiso de vesículas seminales, la radioterapia es efectiva en disminuir la recurrencia local y bioquímica, aumentando la sobrevida libre de progresión a 5 años en alrededor de un 10%, sin embargo, el efecto de esta terapia en la sobrevida global no ha sido aclarado.

En enfermos operados con linfonodos positivos la terapia antiandrogénica precoz en cualquiera de sus formas podría mejorar la sobrevida.

Radioterapia:

No se recomienda el uso de radioterapia exclusiva en estos pacientes.

Una alternativa de tratamiento recomendada son las combinaciones de radioterapia y hormonoterapia de largo plazo con agonistas LHRH, que han demostrado efectos favorables en estos pacientes, en estudios con seguimientos a 5 y 10 años. Pacientes en condiciones médicas aceptables se recomienda Radiohormonoterapia: 7770 cGy con bloqueo hormonal por 2 años o eventualmente orquiectomía.

Hormonoterapia:

Enfermos con comorbilidad importante y sintomatología local podrían beneficiarse de hormonoterapia exclusiva.

C. Cáncer metastásico

- El tratamiento hormonal es la terapia de primera línea en estos pacientes, y debe iniciarse en forma precoz (aproximadamente un 80% de los enfermos responde satisfactoriamente a la hormonoterapia. La duración media de la respuesta es de 2,5 años, aunque existe hasta un 10% de enfermos que pueden tener sobrevidas de alrededor de 10 años. La mediana de sobrevida después de la hormono-refractoriedad es de 12- 16 meses).
- Las opciones de tratamiento hormonal recomendadas, incluyen (sin diferencias significativas entre ellos respecto a sus efectos en términos de sobrevida global):
 - Castración quirúrgica: es la opción más costo-efectiva, aunque puede acarrear consecuencias psicológicas. La morbilidad de la cirugía es mínima (1% de infección de herida operatoria).
 - Agonistas LHRH: no existen diferencias demostradas de efectividad entre Goserelina, Triptorelina y Leuprolide, por lo que en caso de prescribirse puede aplicarse un criterio de minimización de costos. Se recomienda limitar su uso sólo a pacientes con comorbilidad significativa que no puedan ser sometidos a cirugía y a aquellos en los que se realice radioterapia con intención curativa, y sólo durante un máximo de 2 años.
 - La hormonoterapia intermitente es una opción que no ha sido demostrada como igualmente efectiva que la hormonoterapia continua, por lo que su utilización debe ser cautelosa.
Se recomienda precaución al administrarlos en enfermos con lesiones vertebrales en riesgo de compresión, retención urinaria inminente o hidronefrosis, ya que produce un efecto de activación de la LHRH, aumentado transitoriamente la Testosterona por 4-7 días. Este efecto se puede prevenir utilizando un tratamiento con antiandrógenos, comenzado una semana antes de la inyección.
- La selección de la modalidad específica de tratamiento, debe ser establecida en conjunto con el paciente, considerando sus efectos adversos y aceptabilidad.
- Terapia de segunda línea (en pacientes hormono-resistentes) y cuidados paliativos. Las opciones de terapia recomendadas en este grupo de pacientes incluyen:

Quimioterapia: la mitoxantrona y el docetaxel han demostrado efectividad en la reducción de síntomas en estos pacientes. La escasa superioridad del docetaxel y el alto costo del fármaco no permiten recomendarlo como terapia de rutina, por lo que su indicación debe ser evaluada individualmente.

Ketoconazol: en dosis de 600 a 1200 mg/día tiene un porcentaje de respuesta de 30-40% como terapia de segunda línea. Deben controlarse pruebas hepáticas y puede producir intolerancia gástrica.

Corticoides: dosis bajas de Prednisona 10 mg /día son efectivas en producir un alivio en los síntomas.

Estrógenos: se ha demostrado un porcentaje de respuesta de un 40-60% de los estrógenos en cáncer hormonorefractario con una duración de 4-6 meses.

Cuidados paliativos: son la base del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata hormonorefractario. Las opciones recomendadas incluyen:

Radioterapia: la radioterapia paliativa está indicada como tratamiento del dolor óseo. Puede ser localizado, en casos de múltiples lesiones se recomienda la irradiación de un hemicuerpo.

Bifosfonatos: estas drogas han demostrado utilidad en disminuir el dolor asociado a metástasis óseas. Su alto costo limita su uso rutinario.

3.4. Seguimiento

Recomendaciones para el seguimiento

El seguimiento se debe realizar mediante APE.

En enfermos expuestos a terapia curativa se debe realizar control cada 3-6 meses por los primeros 5 años y luego anual por más de 15 años. No se justifica el uso de otros exámenes a menos que el APE ascienda o aparezcan síntomas de recurrencia.

En pacientes asintomáticos el TR y la ecografía transrectal son innecesarias para evaluar recurrencia local cuando el APE es menor a 4 ng/ml. Asimismo, en ausencia de dolor óseo, la cintigrafía es inútil con APE menor a 20 ó 40 ng/ml.

El APE deja de ser confiable en pacientes con hormonoterapia, incluso hasta 12 meses después de terminada ésta.

Ver Anexo 7 para criterios de respuesta al tratamiento.

4. IMPLEMENTACION DE LA GUIA

4.1. Diseminación e Implementación de la Guía

Versión resumida de la guía: No disponible.

Versión para pacientes: No disponible.

4.2. Evaluación

Indicadores de procesos recomendados:

Equipos urooncológicos disponibles para cirugía oncológica.

Nº de complicaciones X equipo quirúrgico/Nº total de prostatectomías radicales X 100.

- Acceso de hombres con sospecha de cáncer de próstata, procedentes de zona rural a atención con especialista.
- Acceso de hombres con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata, procedentes de zona rural a atención con especialista.

Indicadores de resultado recomendados:

- Tasa ajustada de mortalidad por ca de próstata, en comparación con año 1999 y 2006.
- Sobrevida global a 5 y 10 años.
- Sobrevida libre de enfermedad a 5 y 10 años.
- Sobrevida relativa (sobrevida observada / sobrevida esperada en población general) a 5 y 10 años.

Recomendaciones mínimas de registro de datos para el monitoreo de los pacientes con cáncer de próstata.

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.1 Grupo de trabajo

Grupos de trabajo que colaboraron en la formulación de la guía:

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata 2002-2006, Protocolos de Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud.

Nota: los cargos y filiación de cada miembro del grupo son los correspondientes al período en que éstos participaron en la elaboración del Protocolo Ministerial.

Dr. Javier Domínguez	Urólogo, Jefe Servicio de Urología, Hospital Dr. Sótero del Río, Clínica Alemana Encargado Sub Comisión Tumores Urológicos, Unidad de Cáncer MINSAL
Dr. Gustavo Salgado B.	Urólogo, Jefe Servicio de Urología Hospital San Juan de Dios
Dr. Carlos Misad y colaboradores	Anatómo Patólogo Hospital San Juan de Dios Representante Sociedad Chilena de Anatomía Patológica
Dr. Alfredo Velasco	Urólogo Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile Representante Sociedad Chilena de Urología
Dr. Ramón Baeza B	Radioterapeuta Director Médico IRAM Presidente Sociedad Chilena de Cancerología Representante Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica
Dr. Hernán Cabello P.	Urólogo Sub Jefe del Servicio Urología Hospital Clínico San Borja Arriarán
Dr. Norman Zambrano A.	Urólogo Hospital Militar de Santiago y Clínica Las Condes
Dr. Oscar Alvarado J.	Urólogo Jefe del Servicio Urología Hospital Barros Luco Trudeau
Dr. Osvaldo Arén	Oncólogo Médico Instituto Nacional del Cáncer
Enf. Lea Derio P.	Coordinadora del grupo de trabajo. Encargada Cáncer del Adulto Unidad de Cáncer, División de Prevención y Control de Enfermedades

Grupo de trabajo del Protocolo para estudio de muestras prostáticas

Dr. Carlos Misad	Anatómo Patólogo, Hospital San Juan de Dios
Dra. María Capetillo	Anatómo Patólogo, Hospital del Salvador
Dra. Ximena Rodríguez	Anatómo Patólogo, Hospital San José
Dra. Gladys García	Anatómo Patólogo, Hospital Félix Bulnes

Grupo de trabajo del estudio

“Análisis de información científica para el desarrollo de protocolos AUGE: Cáncer de Próstata (2004)”,
comisionado por el Ministerio de Salud a la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Responsables:	
Dra. Blanca Peñaloza	
Coordinador Clínico:	
Dr. Pedro Martínez	
Participantes (en orden alfabético):	
Dra. Gianella Caiozzi	Ayudante alumna
Dr. Arturo Dell’Oro	Urología
Dra. Catterina Ferreccio	Salud Pública
Sra. Marcela González	Secretaria
Dra. Luz María Letelier	Medicina Interna
Sra. Virginia Leyton	Bibliotecaria
Sr. Jorge Manríquez	Ayudante alumno
Dr. Pedro P. Marín	Medicina Interna Geriátrica
Dr. Carlos Martínez	Urología
Sra. Cecilia Pacheco	Bibliotecaria
Srta. Carola Peña	Secretaria
Dr. Gabriel Rada	Residente Medicina Interna
Srta. Esmeralda Ramos	Bibliotecaria
Dr. Cristián Trucco	Urología
Dr. Alfredo Velasco	Urología

Asesoría metodológica

Dr. Miguel Araujo A.	Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud/Unidad GES, Ministerio de Salud
----------------------	--

Ministerio de Salud

Sra. Patricia Fuentes	División Integración de Redes Departamento de Redes de Alta Complejidad Unidad de Redes Oncología Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá	Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga S.

*Secretaría Técnica GES
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud*

5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3 Validación de la Guía

Versiones preliminares de esta guía fueron publicadas a través del sitio Web del Ministerio de Salud y difundidas entre especialistas para recoger observaciones y sugerencias, las que fueron tomadas en consideración para la elaboración del documento final.

Esta guía está dirigida a:

- Médicos urólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas oncológicos, anatómo patólogos, radiólogos.
- Médicos generales y de otras especialidades que atienden a hombres adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidado de pacientes con cáncer de próstata.
- Directivos de instituciones de salud.

5.4 Vigencia y actualización de la Guía

Fecha de publicación: junio 2006.

Plazo estimado de vigencia:

2 años. Esta guía será sometida a revisión cada vez que exista nueva evidencia disponible que pueda afectar sus recomendaciones, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: Glosario de Términos y abreviaturas

APE	Antígeno Prostático Específico
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
DES	Dietiletilbestrol
E	Especificidad
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de Confianza
LHRH	Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante
OR	Odds ratio
RAR	Reducción Absoluta de Riesgo
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
TR	Tacto Rectal
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de “buena calidad”: En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de “calidad moderada”: En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de “baja calidad”: Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

ANEXO 3. Protocolo recomendado para estudio de muestras prostáticas

1. Información clínica

- 1.1. Nombres y apellidos, edad y fecha de nacimiento, ficha clínica y/o carné de identidad, teléfono del paciente.
- 1.2. Nombres y apellidos y teléfono del médico tratante.
- 1.3. Fecha de toma de muestra.
- 1.4. Historia clínica relevante, hallazgos clínicos relevantes (marcadores tumorales laboratorio, imágenes, examen físico, resultados de procedimientos previos), diagnóstico clínico.
- 1.5. Identificación de la muestra: órgano [próstata, vejiga, linfonodos, vesículas seminales], tipo de procedimiento [biopsia con aguja (localización, número de muestras), [resección trans-uretral], [prostatectomía radical], [adenomectomía].

2. Estudio anátomo-patológico (formalina al 10%)

2.1. Examen macroscópico:

- 2.1.1. Identificación clínica correcta de la muestra (ver "Información clínica").
- 2.1.2. Recepción de la muestra: con o sin fijador, intacta, seccionada, orientación (sexantes: en placa de baciloscopía, identificando lado y zona. Marcas en prostatectomías radicales: punto en apex, lado izquierdo).
- 2.1.3. Identificación de los órganos: próstata, vesículas seminales, vejiga, ganglios.
- 2.1.4. Tipo de procedimiento: resección transuretral (rtu), biopsia con aguja, prostatectomía radical, adenectomías.
- 2.1.5. Medidas tridimensionales, peso, hallazgos patológicos. Macroscópicos, procedimiento macroscópico.
- 2.1.6. Nomenclatura para identificar inclusiones y marcas con tintas.
- 2.1.7. Estudio de biopsia rápida y su resultado.

2.2. Muestreo:

- 2.2.1. Biopsia con aguja.
 - Individualizar las muestras en relación con su localización.
 - Los cilindros podrán ser apoyados en algún material de soporte (por ejemplo, papel de filtro), según las preferencias del equipo médico tratante.
 - Estudiar la muestra en su totalidad, individualizando debidamente las muestras.
 - Colocar no más de 2 a 3 biopsias por inclusión.
 - Considerar el uso de inmunohistoquímica e histoquímica.
- 2.2.2. Adenectomía
 - Incluir secciones representativas, preferentemente zonas sospechosas.
 - Preparar 5 inclusiones en próstatas de hasta 50 gramos y una inclusión extra por cada 10 gramos adicionales.
 - En caso de encontrar un carcinoma de bajo grado o lesión sospechosa en el primer muestreo, incluir muestras adicionales.
 - Considerar uso de inmunohistoquímica e histoquímica.
- 2.2.3. Resección transuretral
 - Muestras menores de 12 gramos, estudiarlas en su totalidad.

- Por encima de 12 gramos, hacer una inclusión por cada 10 gramos extra.
- Incluir preferentemente zonas sospechosas.
- En caso de encontrar un carcinoma de bajo grado o lesiones sospechosas en el primer muestreo, incluir muestras adicionales.
- Considerar uso de inmunohistoquímica e histoquímica.

2.2.4. Prostatectomías radicales

- Incluir linfonodos en su totalidad.
- Incluir muestras representativas de conductos deferentes y vesículas seminales que incluyan la unión vésico-prostática.
- Seccionar la próstata a intervalos de 5-6 mms.
- Incluir zona apical y zona inmediatamente posterior y la base y la zona inmediatamente anterior.
- Muestreo representativo del resto del órgano.
- Teñir márgenes quirúrgicos.
- Incluir muestras remitidas separadamente (cuello vesical).
- Mínimo de 15 inclusiones de la próstata.
- Hacer inclusiones separadas de ganglios, vesículas seminales y conductos deferentes.
- Considerar uso de inmunohistoquímica e histoquímica.

2.3. Examen microscópico

- a. Detallar hallazgos histopatológicos en el material estudiado: inflamatorios, metaplásicos, hiperplásicos y neoplásicos.
- b. Sólo reportar neoplasias intraepiteliales de alto grado (pin 2 y 3).
- c. Reportar Gleason incluyendo patrones primarios y secundarios.
- d. Reportar otros hallazgos (por ejemplo, cambios inducidos por terapia).

2.3.1 Para el diagnóstico del carcinoma prostático y sus variantes se sugiere:
En rtu y adenomectomías:

- Tipo histológico de la neoplasia.
- Grado histológico (se recomienda el sistema de Gleason).
- Volumen tumoral (en porcentaje [$<5\%$; $>5\%$]).
- Extensión extraprostática (cuello vesical).
- Permeación vascular.
- Invasión perineural.

2.3.2 En biopsias con aguja:

- Tipo histológico de la neoplasia.
- Grado histológico (se recomienda el sistema de Gleason).
- Extensión extraprostática.
- Permeación vascular.
- Invasión perineural.
- Pin de alto grado (2 y 3).
- Volumen tumoral en porcentaje.

2.3.3 En prostatectomías radicales:

- Tipo histológico de la neoplasia.
- Grado histológico (se recomienda el sistema de Gleason).
- Volumen tumoral (porcentaje).

- Márgenes quirúrgicos (cuidado especial en apex, base y zonas postero-laterales y extensión extracapsular. Indicar localización y cuantificar [focal-extenso], (compromiso de tejido muscular estriado apical, no necesariamente implica extensión extraprostática). Indicar si el margen quirúrgico está en tejido prostático o extra-prostático. Evaluar permeación vascular. Opcional invasión perineural.
- Compromiso de vesículas seminales (invasión de la pared muscular) [compromiso sólo del tejido conectivo peri-vesical no califica como compromiso de vesícula seminal].
- Reportar compromiso de linfonodos (positivo o negativo), número de linfonodos comprometidos, localización de los linfonodos, tamaño del foco metastásico (micro-metástasis = implante < de 2 mm).

ANEXO 4. Definiciones TNM en Cáncer de Próstata

Tumor primario (T)

- TX: tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: no hay evidencia de tumor primario.
- T1: tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes.
- T1a: descubrimiento histológico incidental del tumor en 5% o menos del tejido resecado.
- T1b: descubrimiento histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado.
- T1c: tumor identificado por biopsia de aguja (por ejemplo, a causa de PSA elevada).
- T2: tumor confinado dentro de la próstata*.
- T2a: el tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos.
- T2b: el tumor compromete más de la mitad de un lóbulo pero no ambos.
- T2c: el tumor afecta ambos lóbulos.
- T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática**.
- T3a: extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
- T3b: el tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
- T4: el tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores y/o la pared de la pelvis.

** Nota: el tumor se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o confiablemente visible por imágenes es clasificado como T1c.*

*** Nota: invasión al ápice prostático o a la cápsula prostática (pero no más allá) no está clasificada como T3, pero sí como T2.*

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis misma, que esencialmente son los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Incluyen los siguientes grupos (la lateralidad no afecta la clasificación N): pélvico (NOS), hipogástrico, obturador, ilíaco (NOS, interno y externo), periprostático y sacro (lateral, presacral, promontorio (Gerota), o NOS). Los ganglios linfáticos distantes están fuera de los confines de la pelvis verdadera y su complicación constituye metástasis distante. Ellos pueden visualizarse con imágenes usando ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética de imágenes o linfangiografía e incluyen: ganglios aórticos (paraaórticos, periaórticos, lumbares), ilíaco común, inguinal, inguinal superficial (femoral), supraclavicular, cervical, escaleno y retroperitoneal (NOS).

NX: ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
 N0: no existe metástasis ganglionar linfática regional.
 N1: metástasis en ganglio linfático regional o ganglios.
 Abreviación: NOS, no especificado en alguna otra forma.

Metástasis distante*** (M)

MX: metástasis distante no puede ser evaluada.
 M0: no hay metástasis distante.
 M1: metástasis distante.
 M1a: ganglio(s) linfático(s) no regional(es).
 M1b: hueso(s).
 M1c: otro(s) sitio(s).

*** Nota: cuando más de un lugar de metástasis está presente se usa la categoría mayor, (pM1c).

Grado histopatológico (G)

GX: el grado no puede evaluarse.
 G1: bien diferenciado (anaplasia leve) (Gleason 2-4).
 G2: diferenciado moderadamente (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).
 G3-4: diferenciado pobremente o no diferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).

Clasificación de etapas AJCC

Etapa I	T1a, NO, MO, G1
Etapa II	T1a, NO, MO, G2, 3-4
	T1b, NO, MO, Cualquier G
	T1c, NO, MO, Cualquier G
	T1, NO, MO, Cualquier G
	T2, N0, M0, Cualquier G
Etapa III	T3, NO, MO, Cualquier G
Etapa IV	T4, NO, MO, Cualquier G
Cualquier T, N1, MO, Cualquier G	
Cualquier T, Cualquier N, M1, Cualquier G	

ANEXO 5. Tablas de Partin

Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 – 4	Organ-Confined Disease Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement Lymph Node Involvement	90 (84-95) 9(4-15) 0 (0-2) 0(0-1)	80(72-86) 19(13-26) 1 (0-3) 0(0-1)	89 (86-92) 10(7-14) 1 (0-1) 0(0-1)	81 (75-86) 18(13-23) 1(0-2) 0(0-0)	72 (65-79) 25(19-32) 2(1-5) 0(0-0)	77(69-83) 21(14-28) 2(1-5) 0(0-1)	-
5	Organ-Confined Disease Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement Lymph Node Involvement	82(73-90) 17(9-26) 1(0-3) 0(0-2)	66(57-73) 32(24-40) 2(0-4) 1(0-2)	81(76-84) 18(15-22) 1(1-2) 0(0-0)	68(63-72) 30(26-35) 2(1-3) 1(0-1)	57(50-62) 40(34-46) 3(2-4) 1(0-2)	62(55-69) 34(27-40) 3(2-6) 1(0-2)	40(26-53) 51(38-65) 7(3-14) 2(0-4)
6	Organ-Confined Disease Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement Lymph Node Involvement	78(68-88) 19(11-29) 1(0-3) 1(0-7)	61(52-69) 35(27-43) 2(0-4) 2(1-5)	78(74-81) 21(18-25) 1(1-2) 0(0-1)	64(59-68) 34(30-38) 2(1-3) 1(0-1)	52(46-57) 43(38-48) 3(2-4) 2(1-3)	57(51-64) 37(31-43) 4(2-5) 2(1-4)	35(22-48) 53(41-65) 7(4-13) 5(2-9)
7	Organ-Confined Disease Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement Lymph Node Involvement	- - - -	43(34-53) 44(35-54) 6(1-13) 6(2-13)	63(58-68) 31(26-36) 4(2-7) 1(1-3)	2(1-4) 6(4-9) 45(40-50) 47(41-52)	34(29-39) 51(46-57) 10(6-14) 5(2-8)	38(32-45) 45(38-52) 12(7-17) 5(2-9)	19(11-29) 52(40-63) 19(10-31) 9(4-17)
8-10	Organ-Confined Disease Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement Lymph Node Involvement	- - - -	31(20-43) 34(27-44) 9(5-16) 4(2-7)	52(41-62) 34(27-44) 9(5-16) 4(2-7)	36(27-45) 47(38-56) 12(7-19) 5(2-9)	24(17-32) 48(40-57) 17(11-25) 10(5-17)	27(18-36) 42(33-52) 21(12-31) 10(4-18)	- - - -

PSA 4.1-10.0 ng/ml

Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 – 4	Organ-Confined Disease	84(75-82)	70(60-79)	83(78-88)	71(64-78)	81(52-69)	66(57-74)	43(27-58)
	Established Capsular Penetration	14(7-3)	27(18-37)	15(11-20)	26(19-33)	35(26-43)	29(21-37)	44(30-59)
	Seminal Vesicle Involvement	1(0-4)	2(0-6)	1(0-3)	2(1-5)	4(1-9)	5(1-10)	10(3-23)
	Lymph Node Involvement	0(0-2)	1(0-3)	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	1(0-5)
5	Organ-Confined Disease	72(60-85)	53(44-63)	71(67-75)	55(51-60)	43(38-49)	49(42-55)	27(17-39)
	Established Capsular Penetration	25(14-36)	42(32-51)	27(23-30)	41(36-46)	50(45-55)	43(37-50)	57(46-68)
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-5)	3(1-7)	2(1-3)	3(2-5)	5(3-8)	6(4-10)	12(6-20)
	Lymph Node Involvement	1(0-5)	2(1-5)	0(0-1)	1(0-1)	2(1-3)	2(1-3)	3(1-7)
6	Organ-Confined Disease	67(55-82)	47(38-57)	67(64-70)	51(47-54)	38(34-43)	43(38-49)	23(14-34)
	Established Capsular Penetration	27(15-39)	44(35-53)	30(27-33)	44(41-48)	52(48-56)	46(40-51)	57(47-67)
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-6)	3(1-6)	2(2-3)	3(2-4)	5(4-7)	6(4-9)	11(6-18)
	Lymph Node Involvement	3(0-15)	5(2-11)	1(1-2)	2(1-3)	4(3-6)	4(3-6)	9(5-15)
7	Organ-Confined Disease	49(34-68)	29(21-38)	49(45-54)	33(29-38)	22(18-26)	25(20-30)	11(6-17)
	Established Capsular Penetration	36(20-51)	48(38-60)	40(35-44)	52(48-57)	54(49-59)	48(42-54)	48(37-58)
	Seminal Vesicle Involvement	6(0-19)	9(2-18)	8(5-11)	10(8-13)	15(11-19)	18(13-24)	26(17-36)
	Lymph Node Involvement	8(0-32)	12(5-23)	3(2-5)	4(3-6)	9(6-12)	9(6-13)	15(8-23)
8-10	Organ-Confined Disease	35(18-62)	18(11-28)	37(28-46)	23(16-31)	14(9-19)	15(10-22)	6(3-10)
	Established Capsular Penetration	34(17-58)	42(28-57)	40(33-49)	49(42-57)	46(39-53)	40(31-48)	34(24-46)
	Seminal Vesicle Involvement	10(0-34)	15(4-29)	15(10-22)	19(13-26)	24(17-31)	28(20-37)	35(23-48)
	Lymph Node Involvement	18(0-55)	23(10-43)	8(4-12)	9(5-13)	16(11-24)	17(10-26)	24(13-38)

PSA 10.1-20.0 ng/ml

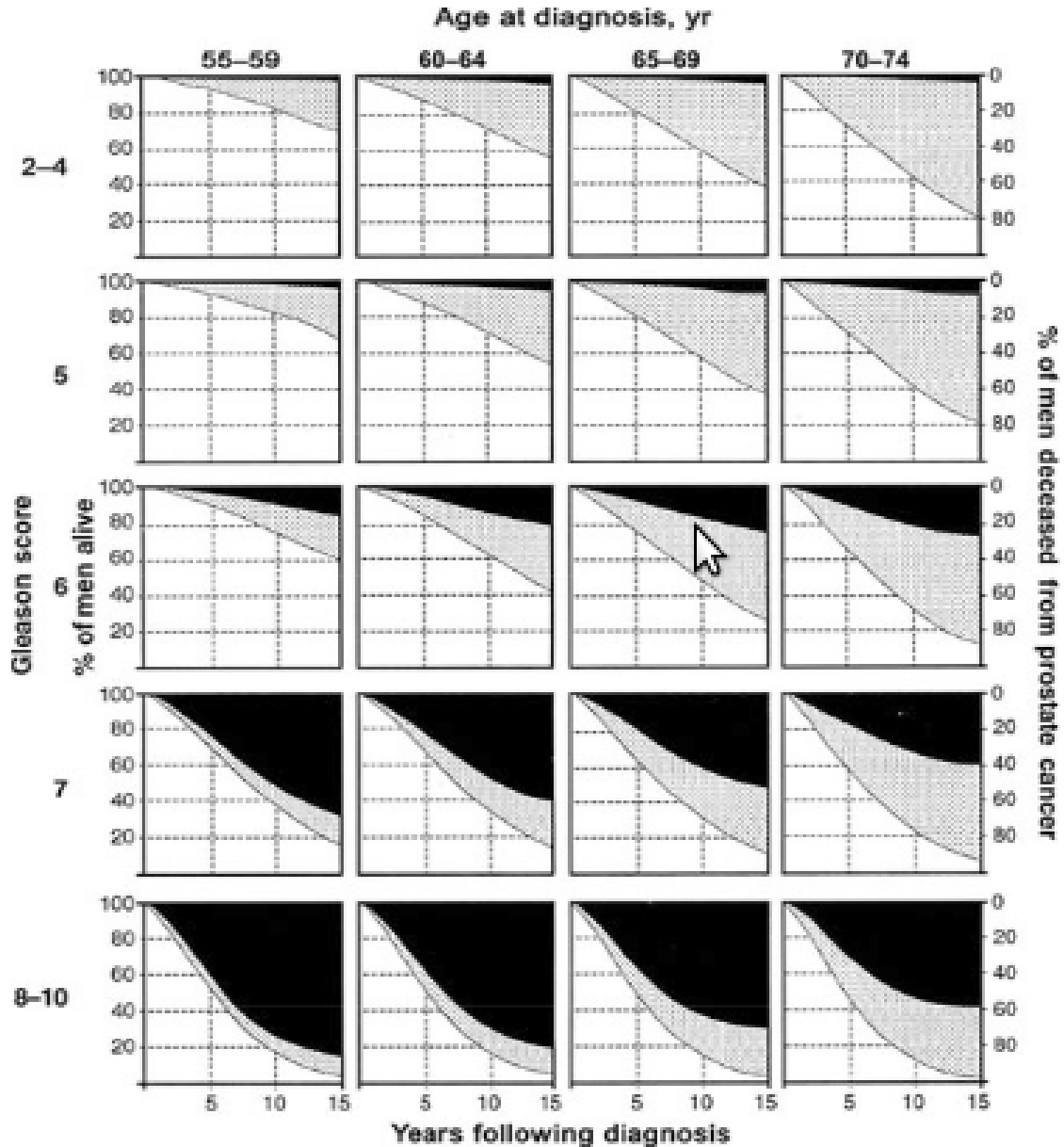
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 – 4	Organ-Confined Disease	76(65-88)	58(46-69)	75(68-82)	60(52-70)	48(39-58)	53(42-64)	-
	Established Capsular Penetration	20(10-32)	36(26-46)	22(16-29)	35(26-43)	43(34-53)	37(27-47)	-
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-7)	4(1-10)	2(1-5)	4(1-8)	7(2-14)	8(2-16)	-
	Lymph Node Involvement	0(0-7)	2(0-8)	0(0-2)	1(0-2)	1(0-5)	1(0-6)	-
5	Organ-Confined Disease	61(47-78)	40(31-50)	60(54-65)	43(38-49)	32(26-37)	36(29-43)	18(10-27)
	Established Capsular Penetration	33(18-47)	50(39-59)	35(30-40)	50(45-56)	57(51-63)	51(43-57)	59(47-69)
	Seminal Vesicle Involvement	3(0-9)	5(1-10)	3(2-5)	5(3-8)	8(5-11)	9(6-15)	15(8-25)
	Lymph Node Involvement	3(0-14)	5(2-11)	1(0-2)	2(1-3)	4(1-7)	4(1-7)	7(3-15)
6	Organ-Confined Disease	-	33(25-42)	55(51-59)	38(34-43)	26(23-31)	31(25-37)	14(8-22)
	Established Capsular Penetration	-	49(38-59)	38(34-42)	52(48-57)	57(51-62)	50(44-57)	54(44-64)
	Seminal Vesicle Involvement	-	4(1-8)	4(3-5)	5(3-7)	7(5-10)	9(6-13)	14(8-21)
	Lymph Node Involvement	-	13(6-24)	3(2-5)	4(3-6)	10(7-13)	10(6-14)	18(10-27)
7	Organ-Confined Disease	33(19-57)	17(11-24)	35(31-40)	22(18-26)	13(11-16)	15(11-19)	6(3-10)
	Established Capsular Penetration	38(18-61)	46(34-60)	45(40-50)	55(50-60)	51(45-57)	45(39-52)	40(30-50)
	Seminal Vesicle Involvement	8(0-28)	11(3-22)	12(8-16)	14(10-19)	14(10-19)	22(16-29)	28(18-39)
	Lymph Node Involvement	18(0-57)	24(10-41)	8(5-11)	9(6-13)	9(6-13)	18(12-25)	26(16-38)
8-10	Organ-Confined Disease	-	9(5-16)	23(16-32)	14(9-19)	7(5-11)	8(5-12)	3(1-5)
	Established Capsular Penetration	-	33(21-51)	40(33-49)	46(38-55)	38(30-47)	33(24-42)	26(17-37)
	Seminal Vesicle Involvement	-	15(4-32)	20(13-28)	22(15-31)	25(18-34)	30(21-40)	34(21-47)
	Lymph Node Involvement	-	40(19-60)	16(10-24)	17(11-25)	29(21-38)	29(19-40)	37(24-52)

PSA >20.0 ng/ml

Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 – 4	Organ-Confined Disease	-	38(26-52)	58(46-68)	41(31-52)	29(20-40)	-	-
	Established Capsular Penetration	-	47(33-61)	34(24-44)	48(36-56)	52(39-65)	-	-
	Seminal Vesicle Involvement	-	9(1-22)	7(2-15)	10(3-20)	14(4-29)	-	-
	Lymph Node Involvement	-	4(0-17)	1(0-4)	1(0-5)	3(0-11)	-	-
5	Organ-Confined Disease	-	23(15-32)	40(32-49)	26(19-33)	17(12-22)	19(14-26)	8(4-14)
	Established Capsular Penetration	-	57(44-68)	48(40-56)	60(52-68)	61(53-69)	55(46-64)	54(40-67)
	Seminal Vesicle Involvement	-	10(2-21)	9(5-14)	11(6-17)	15(9-23)	19(11-28)	26(14-41)
	Lymph Node Involvement	-	10(3-21)	3(1-6)	3(1-7)	7(3-13)	7(3-13)	11(4-22)
6	Organ-Confined Disease	-	17(11-25)	35(27-42)	22(16-27)	13(10-17)	15(11-20)	6(3-10)
	Established Capsular Penetration	-	51(37-64)	49(43-56)	60(53-66)	57(50-64)	51(43-59)	46(34-58)
	Seminal Vesicle Involvement	-	8(2-17)	8(6-12)	10(7-15)	13(9-19)	17(11-24)	21(13-33)
	Lymph Node Involvement	-	23(10-40)	7(4-11)	8(5-13)	16(11-23)	17(11-25)	26(16-38)
7	Organ-Confined Disease	-	-	18(13-23)	10(7-14)	5(4-8)	6(4-9)	2(1-4)
	Established Capsular Penetration	-	-	46(39-54)	51(44-58)	43(35-50)	37(29-45)	29(19-40)
	Seminal Vesicle Involvement	-	-	22(15-28)	24(17-32)	27(20-34)	32(24-42)	36(25-49)
	Lymph Node Involvement	-	-	14(9-21)	14(9-22)	25(18-33)	25(16-34)	32(20-45)
8-10	Organ-Confined Disease	-	3(2-7)	10(6-16)	5(3-9)	3(2-4)	3(2-5)	1(0-2)
	Established Capsular Penetration	-	24(13-42)	34(27-45)	37(28-48)	28(20-37)	23(16-31)	17(11-26)
	Seminal Vesicle Involvement	-	20(6-43)	31(21-42)	33(22-45)	33(24-45)	38(26-51)	40(25-55)
	Lymph Node Involvement	-	51(25-72)	24(15-36)	24(15-35)	36(25-48)	35(23-48)	42(27-58)

ANEXO 6. Riesgo de fallecer por cáncer de próstata vs otras patologías

Riesgo de Fallecer por cáncer de próstata (negro) vs otras patologías (gris), dependiendo del grado de diferenciación y de la edad al diagnóstico



ANEXO 7. Criterios de Respuesta

Se basa en la suma de los diámetros más largos (unidimensional), en lugar de la suma de los productos.

LESIONES TUMORALES:

- 1. Medibles:** pueden ser medidas al menos en una dimensión (el diámetro más largo).
 - ≥ 20 mm en técnicas convencionales
 - ≥ 10 mm en TAC helicoidal.

- 2. No medibles:**

El diámetro máximo es < 20mm en técnicas convencionales o < 10mm en TAC helicoidal.

Lesiones verdaderamente no medibles:

- Lesiones óseas
- Enfermedad de leptomeninges
- Ascitis
- Derrame pleural y pericárdico
- Enfermedad inflamatoria de la mama.
- Linfangitis cutánea y pulmonar
- Masas abdominales que no se confirman con técnicas de imagen.
- Lesiones quísticas

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD MEDIBLE:

1. LESIONES MEDIBLES:

Respuesta Completa (RC): desaparición completa de la enfermedad.

Respuesta Parcial (RP): disminución de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones medibles.

Enfermedad Estable (EE): cuando no se puede hablar de respuesta, pero tampoco cumple criterios de progresión.

Progresión (Prog.): aumento de al menos un 20% en la suma del diámetro mayor de la lesión medible más pequeña alcanzada en la respuesta o Aparición de nuevas lesiones.

2. LESIONES NO MEDIBLES:

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones y los marcadores tumorales se normalizan.

Respuesta Incompleta/ Enfermedad Estable: persistencia de una o más lesiones no medibles y/o persistencia de los marcadores tumorales elevados.

Progresión de la enfermedad: aparición de lesiones nuevas y/o progresión clara de lesiones no medibles.

VALORACIÓN GLOBAL

LESIÓN DIANA	LESIÓN NO DIANA	NUEVAS LESIONES	RESPUESTA GLOBAL
RC	RC	No	RC
RC	R. Incompleta/EE	No	RP
RP	No Progresión	No	RP
EE	No Progresión	No	EE
EP	Ninguna	Sí/No	EP
Ninguna	Progresión	Sí/No	EP
Ninguna	Ninguna	Sí	EP

3. FRECUENCIA DE LA REEVALUACIÓN DEL TUMOR

Debería ser especificado en cada tratamiento. Como norma general se realiza cada 6-8 semanas, y siempre al finalizar.

4. CONFIRMACIÓN / DURACIÓN DE LA RESPUESTA CONFIRMACIÓN

La respuesta hay que confirmarla con un mínimo de 4 semanas.

DURACIÓN DE LA RESPUESTA:

Desde respuesta parcial / completa hasta aparición de la recurrencia o progresión de la enfermedad.

DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD ESTABLE:

Desde el inicio del tratamiento hasta que aparecen signos de progresión.

ANEXO 8. Consentimiento Informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- El médico tratante Dr. me ha explicado claramente mi enfermedad, el pronóstico y las posibilidades de tratamiento.

2.- Sé que debo realizarme una serie de exámenes: de sangre, radiografías, ecotomografías, punciones, entre otros; para el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de esta enfermedad.

3.- Se me ha explicado que seré tratado, según protocolo, con:
Cirugía, si no , Quimioterapia si no , Radioterapia si no y según el estadio o etapa de mi enfermedad.

4.- La cirugía tratará de eliminar el tumor canceroso, el que puede ser extirpado total o parcialmente. Para este procedimiento seré anestesiado general si no , regional si no

5.- La Quimioterapia son medicamentos endovenosos u orales, anticancerosos, que tratan de controlar o curar mi enfermedad. Puede provocar efectos secundarios desagradables frecuentes y transitorios como: caída del cabello, o vómitos y náuseas, otros efectos menos frecuentes como úlceras bucales, anemia, infección, sangramiento, incluso ocasionalmente efectos graves como esterilidad y hasta la muerte.

6.- La radioterapia, consiste en la aplicación de radiación que trata de disminuir, total o parcialmente el tumor. Puede provocar efectos secundarios desagradables frecuentes y transitorios como: mareos, lesión local de la piel y mucosas, alteración del gusto, náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos menos frecuentes como úlceras bucales, anemia, molestias para orinar, y pérdida de la sensibilidad superficial.

7.- He comprendido que no todos los cánceres son curables en un 100% y que existe la posibilidad de recaída y también de no respuesta al tratamiento.

8.- Es posible que también requiera otro tipo de tratamientos, como transfusiones de sangre y/o plaquetas, antibióticos y otros.

9.- Se que puedo sentir dolor, el que siempre se tratará y que puede ser aliviado total o parcialmente.

10.- Doy mi consentimiento para seguir el tratamiento y las recomendaciones del especialista y equipo de salud, sí _____, no _____ .

En caso de optar por seguir el tratamiento, el equipo de salud me informará de cualquier cambio y se compromete a contestar mis consultas.

Puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento. De no aceptar el tratamiento, o retirarme en el curso de él, declaro haber sido informado de las posibles consecuencias para mi estado de salud y no perderé ninguno de los beneficios que tengo como paciente.

11.- Yo, declaro que he sido informado que tengo, y que he leído con detención cada detalle de este documento y me han aclarado todas mis dudas.

12.- Nombre paciente Firma
Nombre familiar (testigo)..... Firma
Médico Dr. Firma
Fecha

NOTA:

Este formulario fue elaborado por Directorio PANDA, y revisado por Unidad de Bioética del Ministerio de Salud. Debe ser revisado además por el Comité Hospitalario de Ética de los Centros PANDA.

REFERENCIAS

- ³ Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:394-406.
- ⁴ Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam.Pract.* 1999;16:621-6.
- ⁵ Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am. Board Fam. Pract.* 2003;16:95-101.
- ⁶ van der Crujisen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, de Koning HJ, van der Kwast TH, Schroder FH. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):121-5.
- ⁷ Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlian G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK; PLCO Project Team. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):433-8.
- ⁸ Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
- ⁹ Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol. Assess.* 1997;1:i, 1-i,96.
- ¹⁰ Sennfalt K, Sandblom G, Carlsson P, Varenhorst E. Costs and effects of prostate cancer screening in Sweden--a 15-year follow-up of a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(4):291-8.
- ¹¹ Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 2004 May 15;59(3):311-8.
- ¹² Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cut-offs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152(6 Pt 1):2037-42.
- ¹³ Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7): 860-4.
- ¹⁴ Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267(16): 2215-20.
- ¹⁵ Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152(4): 1163-7.
- ¹⁶ Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 369-73.
- ¹⁷ Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152(6 Pt 1): 2031-6.
- ¹⁸ Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160(2): 411-8.
- ¹⁹ Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 1995; 46(6): 779-84.
- ²⁰ Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277(18): 1452-5.
- ¹ "Análisis de la información Científica para el desarrollo de Protocolos AUGÉ: Cáncer de Próstata". Blanca Peñalosa, Pedro Martínez y Cols. Pontificia Universidad Católica de Chile. Septiembre 2004. (No publicado).

- ² “Protocolos Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud 2005. Cáncer de Próstata 2002-2005”
- ²² Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology* 1997; 49(6): 875-80.
- ²³ Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 1): 2115-20.
- ²⁴ Rietbergen JB, Kruger AE, Hoedemaeker RF, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH. Repeat screening for prostate cancer after 1-year follow-up in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 1): 2121-5.
- ²⁵ Diagnostic value of systematic prostate biopsy methods in the investigation for prostate cancer: a systematic review. Eichler K, Wilby J, Hempel S, Myers L, Kleijnen J. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) 2005 (CRD Report 28): 215.
- ²⁶ Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update [published erratum appears in *JAMA* 1997 Jul 9;278(2):118]. *JAMA* 1997; 277(18): 1445-51.
- ²⁷ O’Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol*. 1997;158:687-98.
- ²⁹ Huncharek M, Muscat J: Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Investigation* 13(1): 31-35, 1995.
- ³⁰ Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, et al.: Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *Journal of Urology* 157(3): 902-906, 1997.
- ³¹ Guidance for Commissioning Cancer Services Improving Outcomes in Urological Cancers. The Research Evidence. National Institute of Clinical Evidence. National Health Service, UK. Sept 2002. (www.nice.org.uk)
- ³² Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995 Oct; 154(4): 1412-7.
- ³³ Hodgson DC, Catton CN, Warde P, Gospodarowicz MK, Milosevic MF, McLean M B M, Catton P. The impact of irregularly rising prostate-specific antigen and “impending failure” on the apparent outcome of localized prostate cancer following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 957-63.
- ³⁴ Pollack A, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE, Uzzo R, Horwitz EM. Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Sep 1; 57(1): 19-23.
- ³⁵ Zagars GK *J Urol*. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. 1994 Nov; 152(5 Pt 2): 1786-91.
- ³⁶ Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF Jr, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Feb; 13(2): 459-63.
- ⁴⁶ Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
- ³⁸ Roach M 3rd, Meehan S, Kroll S, Weil M, Ryu J, Small EJ, Margolis LW, Presti J, Carroll PC, Phillips TL. Radiotherapy for high grade clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1719-23.
- ³⁹ Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):572-8.
- ⁴⁰ Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15(6): 1307-16.

⁴¹ Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WFJ. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(1): 7-16.

⁴⁵ Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76.

⁴⁴ Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;49(1):71-8.

⁴⁷ Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.

⁴⁸ CRD/CHE Technology Assessment Group, University of York. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormonerefractory metastatic prostate cancer. 2005.