



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD

GARANTIAS EXPLICITAS EN SALUD

Guía Clínica

**CANCER DE PROSTATA**



*Chile está  
mejor*  
REFORMA DE LA SALUD

**2006**

Citar como: MINISTERIO DE SALUD. **Guía Clínica Cáncer de Próstata 1st Ed.** Santiago: Minsal, 2006.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido con fines de capacitación del Plan de Garantías Explícitas en Salud.

**ISBN**

Redacción y asesoría metodológica:

Dr. Miguel Araujo Alonso

**Índice**

Página

Resumen	4
Abreviaturas utilizadas	5
I. Introducción: Descripción general y epidemiología del cáncer de próstata	6
II. Objetivos de la guía	8
III. Métodos	9
Sistemas de clasificación utilizados	10
IV. Escenarios clínicos a los que se refieren las recomendaciones de la guía	13
V. Síntesis de evidencia (resultados de la revisión de la literatura)	14
VI. Recomendaciones	21
VII. Indicadores de evaluación	32
VIII. Bibliografía	39
<b>Índice de Tablas</b>	
Tabla 1: Niveles de Evidencia	11
Tabla 2: Grados de Recomendación	12
Tabla 3: Tecnologías de salud consideradas en la Guía	12
Tabla 4. Síntesis de evidencia: Tamizaje	14
Tabla 5. Síntesis de evidencia: Diagnóstico y etapificación	15
Tabla 6. Síntesis de evidencia: Tratamiento	18
Anexo 1: Algoritmo de manejo del cáncer prostático	33
Anexo 2: Protocolo para estudio de muestras prostáticas	34
Anexo 3: Tablas de Partin	36
Anexo 4: Riesgo de fallecer por cáncer de prostata vs otras patologías dependiendo del grado de diferenciación y de la edad al diagnóstico	38

## Resumen

La presente guía tiene por objetivo 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.

Las fuentes principales que dieron origen a la guía fueron la revisión sistemática de la literatura llevada a efecto por la Pontificia Universidad Católica de Chile y el protocolo para el manejo del cáncer de próstata elaborado por el grupo asesor del Ministerio de Salud integrado por destacados urólogos, oncólogos, radioterapeutas y anatomopatólogos representantes de las respectivas sociedades científicas.

Este cáncer constituye la tercera causa de muerte por cáncer en hombres en Chile. Su detección precoz 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, 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, que comprometen a un porcentaje alto de los pacientes. Reducir tales efectos constituye un desafío importante para la investigación clínica en este campo.

### Abreviaturas utilizadas

<b>APE</b>	Antígeno Prostático Especifico
<b>ASTRO</b>	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
<b>E</b>	Especificidad
<b>ECA</b>	Ensayo Clínico Aleatorizado
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>LHRH</b>	Hormona liberadora de hormona luteinizante
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RAR</b>	Reducción absoluta de riesgo
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>S</b>	Sensibilidad
<b>TR</b>	Tacto Rectal
<b>VPN</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Predictivo Positivo

## I. Introducción: Descripción general 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 tardara 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 por morir por éste es bajo en comparación al asociado a otras patologías).

En Chile la mortalidad ha aumentado progresivamente en los últimos años 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)<sup>a</sup>. La incidencia de la enfermedad es desconocida, pero se ha estimado entre 55 y 57 por 100.000 en los últimos años<sup>b</sup>. Por su parte, se ha reportado una prevalencia de 9,2 por 1.000 en hombres entre 40 y 59.<sup>c</sup>

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).

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

---

<sup>a</sup> DEIS, MINSAL Mortalidad por causas, Serie Histórica.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Baechler R, Henríquez R, Aqueveque X, Martínez ME, Soto A. Prevalencia del cáncer de próstata en la comuna de Talca, VII región Chile Rev Med Chil. 2001 Nov; 129(11):1305-10.

predominantes en la muestra adjudicándole a cada uno un puntaje de 1 a 5, lo que se traduce en un score de 2-10<sup>d</sup>.

Los tumores localizados no presentan síntomas, y la mayor parte de los pacientes se detectan a través de un examen de antígeno prostático específico (APE) alterado. Cuando se sospecha su presencia por un APE 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 al 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 pacientes con metástasis linfáticas, las sobrevidas globales y cáncer específicas alcanzan valores similares, con una leve mayor proporción de pacientes que fallecen por causa del cáncer.

En los tumores localizados la cirugía radical es el tratamiento estándar, y mejora la sobrevida global y por causa específica. 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 de metástasis y progresión local. Si bien la conducta expectante en pacientes de edad avanzada ha sido postulada como una alternativa válida, dado que es probable que fallezcan por otra causa, la cirugía ofrece de todas formas mejores resultados de sobrevida. Con la cirugía, entre un 10%-15% de los pacientes presentan incontinencia o falta de control urinario a 5 años, y 3/4 disfunción eréctil.

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 costoeffectividad de esa recomendación, y que el balance final de beneficios y efectos indeseados se incline a favor de los primeros.

---

<sup>d</sup> Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. Journal of Urology 111(1): 58-64, 1974.

## II. Objetivos de la guía

- Aportar recomendaciones sobre el manejo del cáncer de próstata, basadas en la mejor evidencia científica disponible y adecuadas al contexto nacional.
- Sintetizar la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de las intervenciones contempladas en el manejo del cáncer de próstata.



### III. Métodos

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

- a. Identificación y focalización del problema de salud. Se realizó a partir de las orientaciones dadas en documentos referenciales del Minsal<sup>e f g</sup> que tratan sobre los alcances del régimen de garantías.
- 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. Situaciones clínicas específicas a abordar según corresponda.
- c. Formulación de preguntas clínicas específicas que debían ser respondidas mediante la revisión de la literatura.
- d. Definición de criterios de inclusión y exclusión de los estudios, de acuerdo a criterios metodológicos (privilegiando los estudios que proporcionaran la evidencia con menor potencial de sesgo) y temáticos (tipo de paciente, intervención, medidas de resultado).
- e. Proceso de búsqueda bibliográfica y selección de estudios relevantes. Esta fase tuvo por objetivo identificar revisiones sistemáticas actualizadas sobre los temas de interés, y en ausencia de ellas, estudios primarios del mejor nivel de calidad disponible.
- f. Análisis de validez interna: los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron sometidos a análisis crítico, siguiendo criterios aceptados internacionalmente.
- g. Síntesis de resultados sobre la efectividad y seguridad de las tecnologías; clasificación de la calidad de la evidencia. Se confeccionó tablas resumen con los hallazgos de la revisión de la literatura, y se asignó a cada intervención la categoría de evidencia que la respalda.
- h. Análisis de alternativas: se refiere fundamentalmente a la evaluación de la costoefectividad de dos o más opciones de manejo.

*Nota: la referencia principal en las etapas c., d., e., f., g., y h. fueron las revisiones*

---

<sup>e</sup> 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 2003. Ministerio de Salud, Secretaría Ejecutiva de la Reforma.

<sup>f</sup> Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Ministerio de Salud. División de Rectoría y Regulación Sanitaria. DAPertamento de Epidemiología. Primera Edición, Octubre 2002.

<sup>g</sup> Términos de referencia para la contratación del análisis de la información científica y del desarrollo de protocolos para las garantías auge 2006. Ministerio de Salud.

*sistemáticas de la literatura conocidas genéricamente como “Análisis de la Información Científica para el desarrollo de Protocolos AUGE”, que fueron comisionados por el Ministerio de Salud a diversas universidades chilenas.*

- i. Formulación de recomendaciones para el manejo del problema de salud: se hicieron tomando como base la síntesis de evidencia, las recomendaciones de guías clínicas de buena calidad existentes en la literatura, y aportes de especialistas nacionales. Estas recomendaciones se encuentran abiertas a ajustes permanentes derivados de la interacción con los expertos locales y nuevas evidencias aportadas por la investigación clínica.
- j. Formulación de indicadores de evaluación: al final de cada guía se sugieren algunos indicadores de calidad para el monitoreo de procesos o resultados a escala local.

## Sistemas de clasificación utilizados

### Efectividad de las intervenciones

Respecto a las intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas, ellas fueron clasificadas en las siguientes categorías:

- i. **Efectiva:** cuando la efectividad de la intervención ha sido demostrada a través de revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados, ensayos individuales concluyentes (o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad), o se trata de una intervención que es un estándar de atención reconocido sobre el cual no existen incertidumbres.
- ii. **Incierta:** cuando existe evidencia que apoya la efectividad de la intervención pero es de inferior calidad que la citada en la categoría anterior, o es contradictoria o no concluyente.
- iii. **Inefectiva:** cuando existe demostración de ineffectividad (ausencia de efecto o asociación) en estudios concluyentes.
- iv. **Perjudicial:** cuando el balance de beneficio/daño se inclina a favor de este último.

### Calidad de la evidencia

La evidencia científica disponible en torno a cada una de las tecnologías evaluadas fue clasificada según los niveles descritos en la Tabla 1. Esta clasificación fue diseñada por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (disponible en Robin Harbour and Juliet Miller. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323: 334-336.):

**Tabla 1: Niveles de Evidencia (\*)**

<b>Nivel</b>	<b>Descripción</b>
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados, o ensayos aleatorizados de alta calidad, con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados, o ensayos aleatorizados bien conducidos, con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados, o ensayos aleatorizados con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles o cohortes de alta calidad, o estudios de casos y controles o cohortes de alta calidad, con muy bajo riesgo de error por confusión, sesgo o azar, y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de casos y controles o cohortes bien conducidos, con bajo riesgo de error por confusión, sesgo o azar, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de casos y controles o cohortes con alto riesgo de error por confusión, sesgo o azar, y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, reportes de casos, series de casos
4	Opinión de expertos

(\*) Respecto a las pruebas diagnósticas, se estableció la siguiente clasificación adicional simplificada:

1	Revisiones sistemáticas de estudios de pruebas diagnósticas o estudios de pruebas diagnósticas con bajo potencial de sesgo.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de pruebas diagnósticas o estudios de pruebas diagnósticas con alto potencial de sesgo (por ejemplo, sin estándar de referencia adecuado).
3	Opinión de expertos

### Fuerza de las recomendaciones

A su vez, cada recomendación recibió una calificación que refleja la calidad de la evidencia en que se sustenta (Tabla 2):

**Tabla 2: Grados de Recomendación**

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo aleatorizado clasificado en la categoría 1++ y directamente aplicable a la población blanco, o Revisión sistemática de ensayos aleatorizados o un conjunto de evidencia consistente principalmente en estudios clasificados en la categoría 1+ y directamente aplicable a la población blanco y que demuestra en general consistencia en los resultados, o Estudios de pruebas diagnósticas de nivel 1
B	Conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados en la categoría 2++ y directamente aplicable a la población blanco y que demuestra en general consistencia en los resultados, o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+, o Estudios de pruebas diagnósticas de nivel 2
C	Conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados en la categoría 2+ y directamente aplicable a la población blanco y que demuestra en general consistencia en los resultados, o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+

Detalles sobre el proceso de búsqueda bibliográfica, el análisis de validez de los estudios, la clasificación de la efectividad de las intervenciones, así como las categorías utilizadas para clasificar la evidencia y las recomendaciones 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, DAPertamento de Calidad en Salud, División de Planificación y Presupuesto, Subsecretaría de Redes Asistenciales), disponible en [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl), sección Calidad de prestadores.

#### IV. Escenarios clínicos a los que se refieren las recomendaciones de la guía

La presente guía se refiere al manejo integral del cáncer de próstata desde la detección precoz del mismo hasta el tratamiento de los tumores metastásicos.

**Tabla 3: Tecnologías de salud consideradas en la Guía**

Ambito	Tecnología
Tamizaje	Tacto rectal
	Antígeno Prostático específico
Diagnóstico y etapificación	Biopsia transrectal sistemática
	Biopsia transrectal guiada por ecografía
	Biopsia transrectal guiada digitalmente
	Tacto rectal
	Ultrasonografía
	Cintigrama óseo
	Tomografía axial computada de abdomen y pelvis
	Resonancia nuclear magnética
	Antígeno prostático específico (detección recidivas)
Tratamiento	Cirugía: prostatectomía radical
	Radioterapia
	Terapias de supresión hormonal

## V. Síntesis de evidencia (resultados de la revisión de la literatura)

La siguiente síntesis de evidencia se refiere fundamentalmente a las preguntas planteadas y la literatura obtenida en la revisión sistemática de la literatura llevada a cabo por la Pontificia Universidad Católica de Chile sobre el tema <sup>1</sup>, la cual fue complementada con una actualización de la respectiva búsqueda bibliográfica hasta Julio 2005, y referencias adicionales contenidas en el documento “Protocolos Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud 2005. Cáncer de Prostata 2002 – 2005”.<sup>h</sup>

**Tabla 4. Síntesis de evidencia: Tamizaje**

Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Tacto rectal y Antígeno Prostático específico	2 <sup>2 3 4 5 6 7</sup> 8 <sup>9</sup>  1 <sup>10</sup>	S/I <sup>1</sup> respecto de mortalidad global. TR: moderada sensibilidad (± 60%) y VPP (15%-40%) y alta especificidad (± 95%) y VPN, para detección de tumor. APE: OR tumor 3 veces con APE > 4 ng/mL (y mayor para tumores extracapsulares). APE < 4ng/ml Sensibilidad de 70-80%. APE > 4ng/ml Especificidad de 60-70%. VPP del APE: 25-35 % en el rango de 4-10 ng/ml y entre 50% y 80% en APE sobre 10. El APE detecta más tumores que el tacto rectal (TR) y en estadios más precoces.	Incierta	Un ECA reciente demuestra una disminución de un 62% en la mortalidad cáncer específica en la población sometida a tamizaje.  Las revisiones sistemáticas disponibles sólo se refieren a la capacidad de discriminación diagnóstica de los test (S, E, Valores predictivos), y también existe evidencia de 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 2008 2008).  Hasta un 25% de los cánceres detectados en tamizaje tienen APE < 4ng/ml. La combinación de ambos métodos aumenta la sensibilidad.

<sup>h</sup> Documento no publicado, elaborado en el Ministerio de Salud por los siguientes expertos nacionales: Dr. Javier Domínguez, Dr. Gustavo Salgado B., Dr. Alfredo Velasco, Dr. Hernán Cabello P., Dr. Oscar Alvarado J., Dr. Carlos Misad, Dr. Ramón Baeza B., Dr. Norman Zambrano A., Dr. Osvaldo Arén, Enf. María Lea Derio P.

<sup>i</sup> En general, la magnitud del efecto o asociación se consigna sólo si existe uno o más meta-análisis que hayan aportado valores combinados, o se observan resultados consistentes entre estudios sin heterogeneidad.

Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Rangos de APE específicos para edad	2 <sup>11 12</sup>	S/I	Inefectivo	Se ha reportado discreta mayor capacidad de discriminación sin significación clínica.
Velocidad de cambio de APE	2 <sup>13 14</sup>	NA	Inefectivo	No se ha demostrado mejoría en capacidad de discriminación diagnóstica. Podría ser más útil en seguimiento luego de primera biopsia negativa.
Densidad de APE	2 <sup>15 16 17</sup>	NA	Inefectivo	No se ha demostrado mejoría en capacidad de discriminación diagnóstica.
Razón APE libre/total	2 <sup>18 19 20</sup>	Mayor S y E en rango 2 –10 ng/ml	Incierto	Punto de corte óptimo no determinado. Podría ser más útil en seguimiento luego de primera biopsia negativa.
Ultrasonografía transretal	2	S/I	Inefectiva	La presencia de zonas hipoecoicas periféricas es sugerente de Cáncer de Próstata pero solo el 30 % de estas lesiones son cáncer, y al menos un 50% de los cánceres son iso o incluso hiperecoicos.

**Tabla 5. Síntesis de evidencia: Diagnóstico y etapificación**

Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Biopsia	1	S > 85%	Efectiva	<p>Estándar de atención para el diagnóstico.</p> <p>Profilaxis antibiótica disminuye tasa de complicaciones infecciosas<sup>21 22</sup>.</p> <p>La biopsia repetida aumenta la sensibilidad en pacientes con una primera histología negativa pero examen o APE sugerentes<sup>23</sup>.</p> <p>Las complicaciones importantes son de baja frecuencia. En general se puede observar:  Hematuria: 18-50%  Hematospermia: 30%  Rectorragia: 5-10%  Retención urinaria: 1-2%  Infección: 1%</p>
Tecnología	Nivel de	Magnitud	Efectividad	Observaciones

	Evidencia	Asociación		
Biopsia sistemática vs. biopsia dirigida por ecografía o digitalmente	2 <sup>8 24</sup>	S/I respecto de mortalidad. RPR $\pm$ 1,5 para esquemas extendidos vs. estándar	Incierta	Gran heterogeneidad de resultados. No hay evidencia concluyente sobre la superioridad de los métodos, sin embargo: - Biopsia sistemática detecta más cánceres que la biopsia guiada. - Los esquemas extendidos (con muestras adicionales dirigidas en sentido lateral) detectan más cánceres que el esquema estándar por sextantes, sin aumentar aparentemente las complicaciones de manera significativa.
Tacto rectal (para etapificación)	2 <sup>25</sup>	Alta sensibilidad pero muy baja especificidad para detectar compromiso extracapsular. VPP (examen indica tumor no confinado a la próstata): 80-93%  Entre el 30 y el 50% de los enfermos son subetapificados en comparación con el estadio patológico.	Incierta	Tacto rectal "alterado". Impreciso como método aislado. Debe utilizarse en combinación con los parámetros de la biopsia (incluyendo Score de Gleason) y el APE (< 10 ng/ml; $\geq$ 10 ng/ml). <sup>26</sup>
APE (para etapificación)	2 <sup>27 28</sup>	APE < 10 diseminación ganglionar < 1%. APE < 20 metástasis óseas < 1%. APE > 50 Metástasis óseas > 50%.	Incierta	Se considera útil en la etapificación porque es predictivo de la extensión y de la sobrevida de la enfermedad.
Ultrasonido transrectal (para etapificación)	2 <sup>29</sup>	Resultados no superiores al tacto rectal	Inefectivo	
Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones



Cintigrama óseo	2 <sup>30</sup>	S/I	Efectiva (incierto cuando podría no estar indicado)	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, en base a los datos disponibles se ha sugerido que no sería útil (por la baja probabilidad de metástasis óseas) en sujetos no tratados previamente, con niveles de APE bajo 10 ng/ml y puntaje de Gleason < 8, que no presentan dolor óseo.
Tomografía axial computada de abdomen y pelvis	2 <sup>8</sup>	1. S: 25- 33.3 % E: 92-100% 2. S: 6,7-20% E: 75- 92%	Incierta (especialmente si es positiva, permite confirmar extensión)	1. Detección infiltración vesículas seminales 2. Infiltración linfática  Su utilidad se considera limitada, por la baja sensibilidad. En manos experimentadas y contando con biopsia por aspiración podría ser capaz de diagnosticar adenopatías cuando el tamaño de éstas supera los 8-10mm.  Podría ser útil en estadios T1 b-T2 con Gleason > 6 y PSA >20.  Es necesario en la planificación de la Radioterapia.  Baja sensibilidad y alta especificidad; similar a RNM
Resonancia nuclear magnética	2 <sup>8</sup>	1. S: 45,4- 70 % E: 75- 97,5% 2. S: 16,7-50% E: 95,8-100%	Efectiva (especialmente si es positiva, permite confirmar extensión)	1. Detección infiltración vesículas seminales 2. Infiltración linfática  Baja sensibilidad y alta especificidad; similar a TAC
Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Antígeno prostático	2 <sup>31 32 33 34</sup>	S: 90-95%	Efectivo	Los estudios disponibles

especifico (para diagnóstico de recidiva post- radioterapia)	<sup>35</sup>	E: 70-75%		utilizan definiciones variables del valor de APE a evaluar como pronóstico de 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; algunos autores sugieren el uso de la definición ASTRO mientras no exista otra medida con evidencia concluyente de superioridad.
---	---------------	-----------	--	--

**Tabla 6. Síntesis de evidencia: Tratamiento**

Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Prostatectomía radical vs conducta expectante en cáncer clínicamente localizado	1- <sup>7 8 36</sup>	Efectos a 10 años:  Mortalidad por cáncer de próstata RAR: 5.3% RR: 0.56  Metástasis a distancia RAR: 10% RR: 0.60  Progresión local RAR: 25% RR: 0.33	Incierta	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.  Proporción alta de paciente operados presenta efectos adversos tardíos: Incontinencia: 5 - 20% Disfunción Eréctil: 30 - 100% Estenosis de anastomosis: 1 - 19%  Las complicaciones intra y periopeatorias incluyen:  Mortalidad: 0,5%. Fístula urinaria: 1-2% Lesión rectal: 1-4% Sangrado masivo: 1-8% Trombosis venosa prof.: 0-8% Embolia pulmonar: 0-5% Linfocele: 1-3%
Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Prostatectomía radical vs	2 <sup>7 8</sup>	S/I	Incierta	Los resultados de un estudio de cohorte sugieren que en sujetos

radioterapia				<p>con cáncer bien diferenciado, la sobrevida específica a 10 años no difiere entre quienes son sometidos a prostatectomía radical, y grupos pareados por edad sometidos a radioterapia u observación. En hombres con cáncer moderada y pobremente diferenciados la sobrevida podría ser mayor y que existiría un gradiente a favor de la cirugía mientras menor la diferenciación.</p> <p>Estos resultados no deben considerarse definitivos por las limitaciones propias de los estudios de cohorte para comparar intervenciones.</p> <p>No se identificó ECA que hubieran 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.</p> <p>Las complicaciones de la radioterapia incluyen:  Rectitis (sangrado, incontinencia rectal): 5 - 20%  Cistitis (sangrado, urgencia e incontinencia): 5 - 20%  Impotencia: 30 -100%  Estenosis uretral: 1%  Estudios sugieren que la Radioterapia tiene mejores resultados en cuanto a continencia urinaria y disfunción eréctil pero con mayor incidencia de incontinencia rectal.</p>
Prostatectomía radical vs Prostatectomía radical + radioterapia	1- <sup>37</sup>	S/I	Incierta	No hay evidencia de beneficio en sobrevida; puede haber mejor control local pero agrega efectos adversos.
Irradiación pélvica	1 <sup>38 39</sup>	NA	Inefectiva	
Tecnología	Nivel de Evidencia	Magnitud Asociación	Efectividad	Observaciones
Terapias de supresión hormonal: Inicio precoz vs	1+ <sup>40 41</sup>	- Sobrevida total a 5 años: OR= ~ 1.2 (0.95- 1.50) y a 10	Efectiva	Efectos adversos no relevantes

inicio tardío		años OR= ~ 1.5 - Sobrevida libre de enfermedad 5 y 10 años: OR= ~ 3		
Terapia supresión hormonal Continua vs. Intermitente	---	S/I	NA	No se identificó ECAs que hubieran comparado ambos tipos de terapia.
Terapia supresión hormonal máxima vs. monoterapia	1- <sup>42 43 44</sup>	Sobrevida general a 5 años HR= 0.87 (0.80-0.94)	Efectiva	Mayores efectos adversos y abandono (10%) con terapia máxima.

## VI. Recomendaciones

Las presentes recomendaciones se basan en los hallazgos de la revisión de la literatura, las recomendaciones contenidas en guías clínicas internacionales y en el documento “Protocolos Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud 2005. Cáncer de Prostata 2002 – 2005” (de este último derivan en particular las recomendaciones más específicas de tratamiento para los distintos escenarios clínicos).<sup>j</sup>

En Anexo 1 se entrega algoritmo general de manejo de la enfermedad.

<b>Tamizaje y sospecha diagnóstica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	2, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>La decisión de usar el APE como tamizaje debiera individualizarse y discutirse con cada paciente (riesgo-beneficio).</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuando se decida aplicar, el tamizaje mediante debe realizarse con 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).</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda el tamizaje de los sujetos a partir de los 40 años de edad que poseen parientes de primer grado con antecedente de Ca de próstata, en especial si éste ha sido de inicio temprano, excluyendo a las personas con una expectativa de vida menor de 10 años.</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>El umbral para la detección de casos mediante APE es de 4.0 ng/ml.</li> </ul>	2, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>La interpretación del APE debe considerar los siguientes factores que lo alteran:            Enfermedades: infección, hiperplasia benigna de la próstata,            Procedimientos: cateterismo uretral, cistoscopia, biopsia, cirugía.            Drogas: Finasteride (lo disminuye un 50%), antiandrógenos, agonistas LHRH.            Nota: El Tacto rectal reciente o la eyaculación no varían significativamente el APE.</li> </ul>	4, D

<sup>j</sup> Documento no publicado, elaborado en el Ministerio de Salud por los siguientes expertos nacionales: Dr. Javier Domínguez, Dr. Gustavo Salgado B., Dr. Alfredo Velasco, Dr. Hernán Cabello P., Dr. Oscar Alvarado J., Dr. Carlos Misad, Dr. Ramón Baeza B., Dr. Norman Zambrano A., Dr. Osvaldo Arén, Enf. María Lea Derio P.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se recomienda el uso sistemático para fines de tamizaje de: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rangos específicos de APE por edad</li> <li>○ Velocidad de APE</li> <li>○ Densidad de APE</li> <li>○ Razón APE libre/total</li> </ul> </li> </ul>	2, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes mayores de 40 años con sintomatología urinaria (por ejemplo, síntomas obstructivos) deben ser examinados con TR y APE</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A todo paciente con TR alterado debe solicitarse un examen APE.</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todo paciente con metastasis óseas osteoblásticas de origen no precisado debe ser examinado con TR y APE</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todo paciente con TR o APE alterado debe ser remitido a evaluación por urólogo.</li> </ul>	4, D
<b>Diagnóstico</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todo paciente con APE alterado (APE &gt; 4ng/ml; Velocidad APE &gt;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</li> </ul>	1, A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La técnica de biopsia sistemática bajo ecografía es preferible a las técnicas dirigidas a zonas sospechosas. Como mínimo debe 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.</li> </ul>	2, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes sometidos a biopsia prostática deben recibir profilaxis antibiótica (Quinolona o aminoglicósido) y lavado rectal.</li> </ul>	3, C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La anestesia local en la base de la próstata con lidocaina al 1% permite disminuir las molestias sin aumentar la morbilidad.</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>	3, C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda que el estudio de las muestras se realice según un protocolo estandarizado. Al final de esta sección se entrega propuesta para ese efecto (ver Anexo 2). En esta materia existen dos consideraciones especialmente</li> </ul>	4, D

importantes:	
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.	
<b><i>Etapificación y clasificación histopatológica</i></b>	
• La etapificación del paciente se realizará mediante la clasificación TNM (AJCC) y debe considerar principalmente (y en combinación):	2, B
○ Resultados del tacto rectal	
○ Resultados del APE	
○ Linfadenectomía pélvica en casos seleccionados	
○ Cintigrafía ósea en casos seleccionados	
○ RNM o TAC en casos seleccionados	
<b>Definiciones TNM</b>	
<b><u>Tumor primario (T)</u></b>	
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 (p.ej., 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 si 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, peri aórticos, 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

MO: 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	

- 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

2, B

- RNM o TAC pueden estar indicados en pacientes con riesgo intermedio o alto de metástasis nodales (APE > 10 ng/dl; puntaje Gleason > 5: moderada o pobremente diferenciados) que son potenciales candidatos a prostatectomía radical.

3, C

- 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- o 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.

4, D

- La clasificación histopatológica se realizará mediante la clasificación de Gleason

4, D

- 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 3).

4, D

### **Tratamiento**

#### **a) Cáncer localizado (T1-2 NX-0 M0)**

Las opciones de tratamiento deben ser discutidas con el paciente debidamente informado de los beneficios y riesgos potenciales de cada modalidad.

4, D

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

4, D

Gleason y APE). Para ello las tablas de sobrevida comparativa del Cáncer de próstata vs. otras patologías (Anexo 4), las tablas predictoras del estadio patológico (Partin, Anexo 3) y los deseos del paciente son fundamentales.	
Estas opciones y sus indicaciones preferentes incluyen:	
<u>Observación</u> : en pacientes que comprendan adecuadamente el problema, con tumores de bajo volumen, bien diferenciados (Gleason 2 - 5), y expectativa de sobrevida < 10 años.	2, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>En caso de optar por este tratamiento se recomienda: Control periódico de por vida con APE y TR cada 6 meses</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>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 existen todavía una recomendación concreta al respecto).</li> </ul>	4, D
<p><u>Prostatectomía radical</u>: 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:</p> <p>T1a: El riesgo de progresión es de un 5% a 5 años pero de un 50% a 15 años por lo que debe ofrecérsele a enfermos jóvenes con expectativa de vida mayor a 10 años.</p> <p>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.</p>	1, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>La cirugía está contraindicada 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.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>La disección pélvica intraoperatoria (linfadenectomía ilioobturatriz) puede omitirse en pacientes con niveles bajos de APE (&lt; 10 ng/ml), bajo puntaje de Gleason (7) y enfermedad clínicamente temprana (&lt; T2b).</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendaciones para la prevención de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Incontinencia: adecuada disección del ápex.</li> <li>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</li> </ul> </li> </ul>	

<p>enfermos con APE &gt;15ng/ml, score de Gleason &gt; 7, TR con un T2b o con compromiso del ápex, con invasión perineural en la biopsia por punción o en pacientes con disfunción eréctil previa.</p> <p>c. Estenosis de Cuello: evitar plastía de cuello menor de 24 F.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>No existe evidencia suficiente que apoye el uso sistemático de terapias coadyudantes (radioterapia, bloqueo hormonal) en estos pacientes.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendaciones para el manejo de recurrencias post cirugía: <p>Se define por la presencia de un APE detectable (<math>\geq 0,2</math> ng/ml en general)</p> <p>Ante una recurrencia debe reestapificarse el enfermo con Cintigrafía ósea y TAC pelviano.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> </li> </ul>	
<p><u>Radioterapia (externa o braquiterapia):</u> 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.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendaciones específicas de manejo según respuesta esperada a la radioterapia: <p><b>a. Riesgo bajo: tumores T1, 2a, Gleason hasta 6 y PSA &lt; 10 ng/ml.</b></p> <p>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.</p> </li> </ul>	

<p><b>b. Riesgo intermedio: tumores T 2b, T2c, Gleason 7, PSA entre 10 y 20 ng/ml</b></p> <p>La dosis de radioterapia en general debe ser superior o igual a 7600 cGy en fracciones de 200-210 cGy ICRU.</p> <p><b>c. Riesgo alto: tumores T3a o mayores, Gleason &gt; 7, PSA &gt; 20 ng/ml.</b></p> <p>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 entre 7000 y 7600 cGy, en fracciones de 200-210 cGy ICRU. No hay datos que respalden incrementos de dosis.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En todos los casos es importante contar con histogramas dosis-volumen de tal forma de limitar la dosis a recto a no más de 25% de la dosis máxima a próstata.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No existe indicación de irradiación nodal pélvica en estos pacientes</li> </ul>	1, B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendaciones para el manejo de recurrencias post radioterapia:</li> </ul> <p>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.</p> <p>En estos enfermos la hormonoterapia es la única alternativa de tratamiento aceptable, sin embargo no hay datos que respalden el uso de hormonoterapia electiva en pacientes asintomáticos que solamente exhiben alza de APE post radioterapia.</p>	
<p><u>Seguimiento de los pacientes tratados por un cáncer localizado:</u> Debe realizarse medición de APE cada 6 meses durante 10 años y después anualmente.</p>	4, D
<p><b>b) Cáncer localmente avanzado (estadios T3 N0 M0, T4 N0 M0, T1-4 N1 M0)</b></p>	
<p>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.</p>	1, B

<i>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.</i>	
<u>Observación:</u> 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.	4, D
<u>Prostatectomía radical:</u>  Hasta un 15% de los tumores clasificados clínicamente como T3 están sobreetapificados (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 puede ser efectiva en controlar 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.	1, B  1, B
<u>Radioterapia:</u>  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.	1, B
<u>Hormonoterapia:</u>  Enfermos con comorbilidad importante y sintomatología local podrían beneficiarse de hormonoterapia exclusiva.	
<b>c) Cáncer metastásico</b>	
• El tratamiento hormonal es la terapia de primera línea en estos pacientes, y	1, B

<p>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 hormonorefractariedad es de 12- 16 meses).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las opciones de tratamiento hormonal recomendadas incluyen (sin diferencias significativas entre ellos respecto a sus efectos en términos de sobrevida global):</li> </ul>	1, B
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> </li> </ul> <p>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.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La selección de la modalidad específica de tratamiento debe ser establecida en conjunto con el paciente considerando sus efectos adversos y aceptabilidad.</li> </ul>	4, D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia de segunda línea (en pacientes hormonoresistentes) y cuidados paliativos. Las opciones de terapia recomendadas en este grupo de pacientes incluyen:</li> </ul> <p><i>Ketoconazol:</i> En dosis de 600 a 1200 mg/día tiene un porcentaje de respuesta de 30-40% como terapia de segunda línea. Debe controlarse pruebas hepáticas y puede producir intolerancia gástrica.</p> <p><i>Corticoides:</i> Dosis bajas de Prednisona 10 mg /día son efectivas en producir un alivio en los síntomas.</p> <p><i>Estrogenos:</i> Se ha demostrado un porcentaje de respuesta de un 40-60% de los estrógenos en cáncer hormonorefractario con una duración de 4-6 meses.</p> <p><b>Cuidados paliativos:</b> son la base del tratamiento de los pacientes con cáncer de prostata hormonorefractario. Las opciones recomendadas</p>	

<p>incluyen:</p> <p><i>Radioterapia:</i> La radioterapia paliativa esta indicada como tratamiento del dolor óseo. Puede ser localizado, en casos de múltiple lesiones se recomienda la irradiación de un hemicuerpo.</p> <p><i>Bifosfonatos:</i> Estas drogas han demostrado utilidad en disminuir el dolor asociado a metástasis óseas.</p>	
<b><i>Seguimiento</i></b>	
El seguimiento se debe realizar mediante APE.	
En enfermos sometidos a terapia curativa se debe realizar cada 3-6 meses por los primeros 5 años y luego anual por más de 15. 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 o 40 ng/ml	
El APE deja de ser confiable en pacientes con hormonoterapia incluso hasta 12 meses después de terminada ésta.	

## VII. Indicadores de evaluación

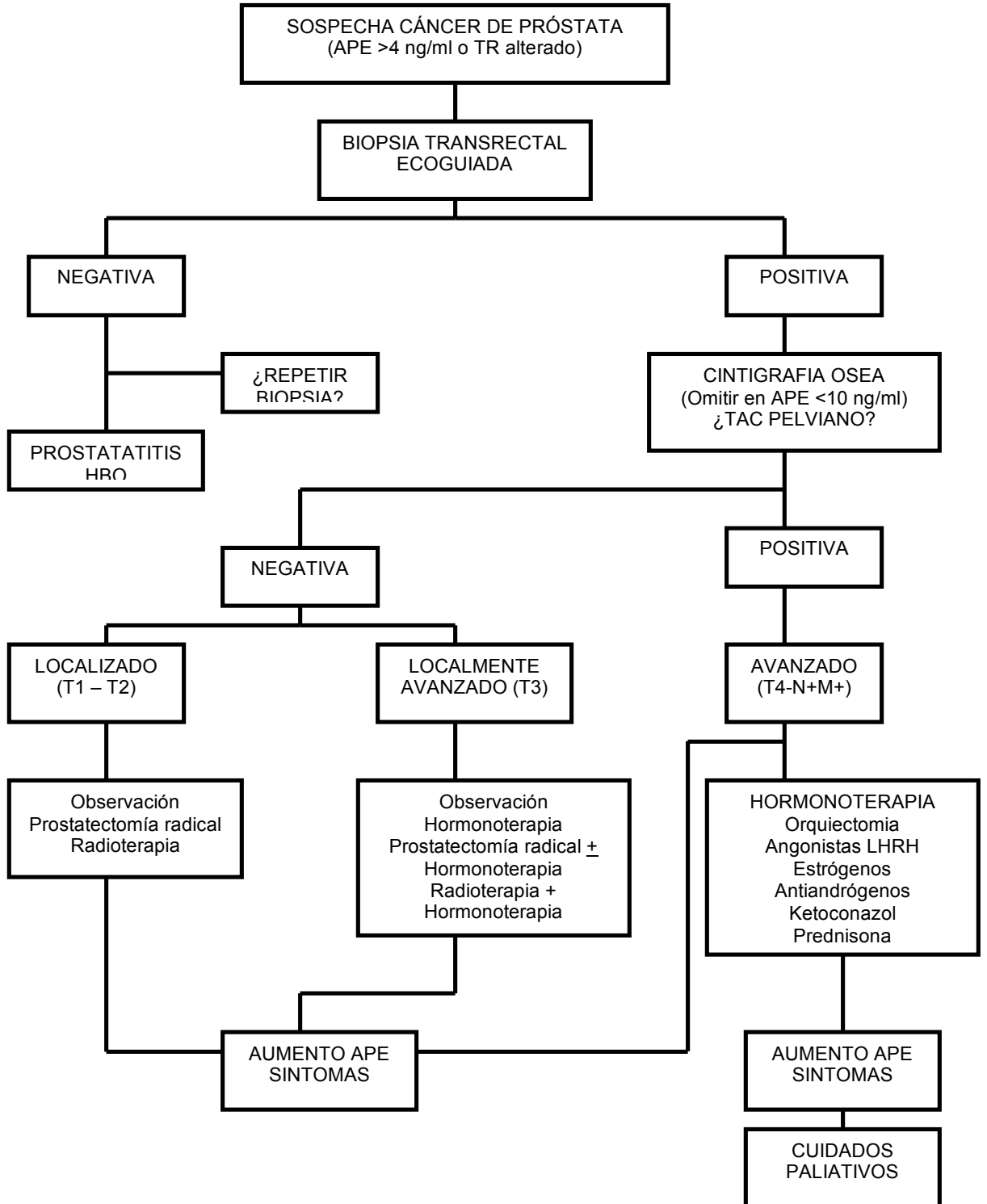
La presente guía puede ser evaluada a través de uno o más de los indicadores de resultados que se proponen a continuación:

- Sobrevida global a 5 y 10 años
- Sobrevida libre de enfermedad a 5 y 10 años
- Sobrevida cáncer específica a 5 y 10 años



# Anexo 1

## ALGORITMO DE MANEJO DEL CÁNCER PROSTATICO



## Anexo 2

### **PROTOCOLO PARA ESTUDIO DE MUESTRAS PROSTÁTICAS**

Autores (Anatómo Patólogos): Dr. Carlos Misad, Hospital San Juan de Dios; Dra. María Capetillo, Hospital Salvador; Dra. Ximena Rodríguez, Hospital San José; Dra. Gladys García, Hospital Felix Bulnes.

#### **1. Información clínica**

- 1.1. Nombres y apellidos, edad y fecha de nacimiento, ficha clínica y/o c. 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 anatómo-patológico (formalina al 10%)**

- 2.1. Examen macroscópico:
  - 2.1.1. Identificación clínica correcta de la muestra ( vea información clínica)
  - 2.1.2. Recepción de la muestra: con o sin fijador, intacta, seccionada, orientación (sexantes: en placa de baciloscopia , identificando lado y zona. marcas en prostatectomía radicales: punto en apex, lado izquierdo).
  - 2.1.3. Identificación de los órganos: próstata, vesículas seminales, vejiga, ganglios.
  - 2.1.4. Tipo de procedimiento: 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 ( p. ej. 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 gr 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 gr 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 sAPERadamente (cuello vesical ). mínimo de 15 inclusiones de la próstata. hacer inclusiones sAPERadas de ganglios, vesículas seminales y conductos deferentes considerar uso de inmunohistoquímica e histoquímica

### **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 (p. ej. cambios inducidos por terapia).
  - 1.1. Para el diagnóstico del carcinoma prostático y sus variantes se sugiere:
  - 1.2. En rtus 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.
  - 1.3. 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.
  - 1.4. 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 (micrometástasis = implante  $<$  de 2 mm).

## Anexo 3 Tablas de Partin

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

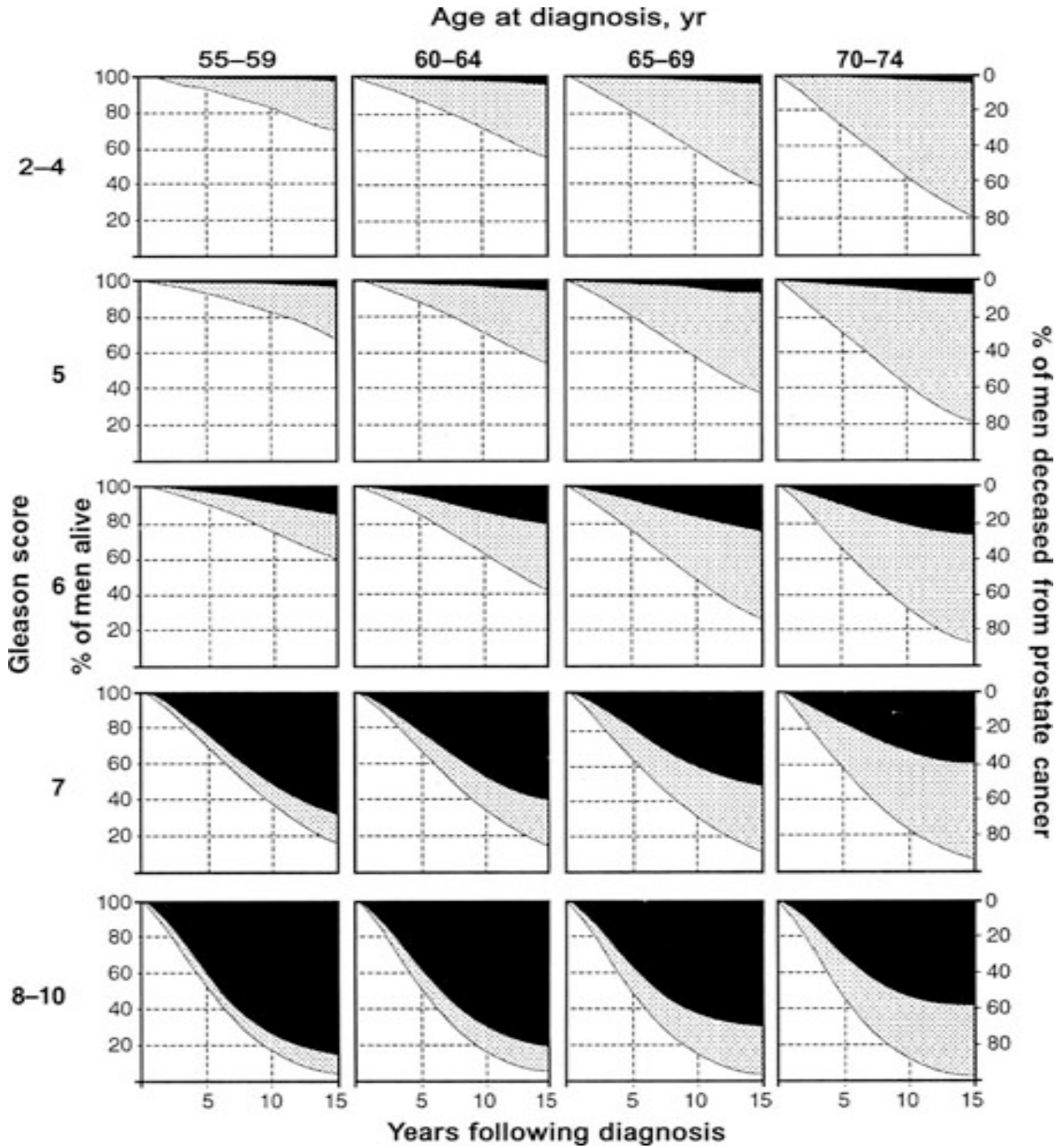
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	Organ-Confined Disease	76(65-88)	58(46-69)	75(68-82)	60(52-70)	48(39-58)	53(42-64)	-
	Established Capsular Penetration	20(10-32)	36(26-46)	22(16-29)	35(26-43)	43(34-53)	37(27-47)	-
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-7)	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 4

**RIESGO DE FALLECER POR CÁNCER DE PROSTATA (NEGRO) VS OTRAS PATOLOGIAS (GRIS) DEPENDIENDO DEL GRADO DE DIFERENCIACION Y DE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO**



## VIII. Bibliografía

---

<sup>1</sup> “Análisis de la Información Científica para el desarrollo de Protocolos AUGE: Cáncer de Próstata”. Blanca Peñalosa, Pedro Martínez y Cols. Pontificia Universidad Católica de Chile. Septiembre 2004. (No publicado)

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevette 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.

<sup>11</sup> 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.

- 
- <sup>12</sup> Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a communitybased population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7): 860-4.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 369-73.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Djavan B, Zlotta AR, Bytтеbier G, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160(2): 411-8.
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> 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.
- <sup>20</sup> Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279(19): 1542-7.
- <sup>21</sup> Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasoundguided 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.
- <sup>22</sup> Rodriguez 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.
- <sup>23</sup> 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.



- 
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localised prostate cancer. A multiinstitutional update [published erratum appears in JAMA 1997 Jul 9;278(2):118]. *JAMA* 1997; 277(18): 1445-51.
- <sup>27</sup> Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, et al.: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 269(1): 57-60, 1993.
- <sup>28</sup> 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.
- <sup>29</sup> 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
- <sup>30</sup> 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](http://www.nice.org.uk))
- <sup>31</sup> 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.
- <sup>32</sup> 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.
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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.

- 
- <sup>36</sup> Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352(19):1977-84.
- <sup>37</sup> 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.
- <sup>38</sup> 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.
- <sup>39</sup> 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.
- <sup>40</sup> Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C *et al.* Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid.Rep.Technol.Assess.(Summ.)* 1999;i-246, 11.
- <sup>41</sup> Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Wilt.T., Nair.B, MacDonald.R., Rutks.I.Early versus.deferred.androgen.suppression.in.the.treatment.of.advanced.prostatic.cancer .In: The.Cochrane.Library, Issue.4, 2003.Chichester, UK: John.Wiley.& Sons., Ltd. 2003.*
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> 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.
- <sup>44</sup> Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Schmitt.B, Bennett.C., Seidenfeld.J, Samson.D., Wilt.T.Maximal.androgen.blockade.for.advanced.prostate.cancer .In: The.Cochrane.Library, Issue.4, 2003.Chichester, UK: John.Wiley.& Sons., Ltd. 2003.*