

CÁNCER DE PRÓSTATA

**Guía para la gestión integrada de procesos
asistenciales relacionados con el Cáncer:
“PROYECTO ONCOGUÍAS”**

Documento de trabajo



CÁNCER DE PRÓSTATA

**Guía para la gestión integrada de procesos
asistenciales relacionados con el Cáncer:
“PROYECTO ONCOGUÍAS”**

Documento de trabajo

PROCESO ASISTENCIAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Equipo de Trabajo

- Victoriano Ramón Gómez Zancajo (1)
- Jaime Santos Largo (2)
- Ángeles Torres Nieto (3)
- Ascensión de la Torre Burgoa (4)
- Marta Navalón Jiménez (5)
- Ángel de Miguel Gutiérrez (6)
- Francisco Casanova Gómez (7)
- José Manuel Oto Terrer (8)

ÍNDICE

	Pág
1. INTRODUCCIÓN	7
2. DEFINICIÓN DEL PROCESO	11
■ 2.1. Objeto	13
■ 2.2. Alcance	14
■ 2.3. Destinatarios. Necesidades y expectativas.	15
■ 2.4. Servicio que se entrega. Características de calidad	19
■ 2.5. Descripción general	22
3. DIAGRAMAS DE FLUJO	29
4. INDICADORES	39
5. ANEXOS	55
■ 5.1. Tabla de Niveles de Evidencia Científica y Grados de Recomendación	57
■ 5.2. Ficha de Registro de Tumores	58
■ 5.3. Recomendaciones Clínicas Generales	59
■ 5.4. Recomendaciones en Atención Primaria	62
■ 5.5. Recomendaciones en Tratamiento Quirúrgico	64
■ 5.6. Recomendaciones en Anatomía Patológica	67
■ 5.7. Recomendaciones en Tratamiento con Radioterapia	80
■ 5.8. Recomendaciones en Tratamiento Hormonal	85
■ 5.9. Cáncer de Próstata Recurrente	91
6. GLOSARIO DE TÉRMINOS	93
7. ABREVIATURAS	101
8. BIBLIOGRAFÍA	103

I INTRODUCCIÓN



El cáncer de próstata (CaP) es uno de los principales problemas de salud a los que se enfrenta actualmente la población masculina en los países occidentales, siendo la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón¹⁰⁹. El riesgo para desarrollar un CaP se incrementa a partir de los 40 años, de forma que, a partir de ésta edad, la probabilidad de padecer un CaP en los 10 años siguientes es del 0,17%, del 2,01% a partir de los 50 años y del 6,46% a partir de los 60 años²⁰⁸.

En España, como en el resto de los países de nuestro entorno, se ha apreciado un incremento constante a partir de la 5ª década de la vida en el número de diagnósticos, hecho que se puede explicar, entre otras causas, por el aumento de la esperanza de vida, la mejora en las técnicas de diagnóstico y la mayor concienciación de la población en cuanto al diagnóstico precoz de las enfermedades.

En 1997, se diagnosticaron en España 10.421 casos nuevos de CaP, siendo la tasa bruta de incidencia de 54,18 casos por 100.000. En el 2000 se produjeron 5.448 defunciones por este tumor, lo que supone una tasa estandarizada de 21,62 defunciones por 100.000 habitantes.

En Castilla y León la tasa de mortalidad por CaP en el año 1999, fue de 38,22 casos por 100.000 varones y de 41,60 en el año 2000, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en varones de nuestra comunidad. Extrapolando los datos de incidencia de otras Comunidades de nuestro entorno, se puede estimar que en Castilla y León se diagnostican unos 1.400 casos nuevos de CaP al año. No obstante, se sabe que un número importante de los CaP permanecen latentes, sin manifestaciones clínicas. Aproximadamente sólo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente.

Así pues, en nuestro medio, el cáncer de próstata tiene un especial protagonismo dentro de las enfermedades oncológicas. La atención correcta de este tipo de pacientes adquiere una especial relevancia, más aún si tenemos en cuenta la carga psicológica, de angustia y de ansiedad, que generalmente se asocia con el diagnóstico de cáncer:

Con el diseño e implantación del proceso asistencial para el cáncer de próstata, en el marco de la Estrategia Regional contra el Cáncer, que la Junta de Castilla y León ha diseñado para nuestra Comunidad, se pretende alcanzar el máximo grado de coordinación y colaboración entre todos los profesionales, de forma rápida, ágil y sencilla, estableciendo una secuencia ordenada de actividades entre los dos niveles asistenciales: atención primaria y atención especializada, junto al resto de los servicios implicados en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, teniendo en cuenta las necesidades y expectativas tanto de los pacientes y familiares como de los profesionales implicados en el proceso.

A pesar de los beneficios que teóricamente se podrían derivar de un diagnóstico precoz, actualmente no existe suficiente evidencia que demuestre que con la aplicación sistemática de detección precoz se obtenga una reducción de la mortalidad por esta causa y mejoría en la calidad de vida de los pacientes; por lo que no se justifica la implantación de programas de cribado poblacional. Por ello, esta guía se centrará en los aspectos relacionados con el diagnóstico a partir de signos o síntomas sugerentes, y su correspondiente tratamiento.

No obstante, si en un futuro, los resultados de los ensayos clínicos que se llevan a cabo actualmente así lo aconsejan, se procedería a elaborar de forma coordinada el proceso asistencial integrado de detección precoz de cáncer de próstata.

Las recomendaciones y decisiones adoptadas en este documento se han realizado de acuerdo a la categorización de la evidencia científica que se recoge en el anexo 5.I de este documento, y que se señala a lo largo del texto con letras o números entre paréntesis.

Somos conscientes de la dificultad que tiene la implantación del modelo de gestión por procesos en el actual sistema organizativo y que sólo la plena implicación y colaboración de todos los profesionales que participan en las distintas fases del proceso, permitirá lograr los objetivos fijados.

2 DEFINICIÓN DEL PROCESO



2.1 OBJETO

Asistencia e información a personas con síntomas o signos sugestivos de cáncer de próstata (CaP) con el fin de mejorar el diagnóstico y tratamiento, utilizando los recursos de manera eficiente para aumentar la supervivencia y la calidad de vida, y lograr el mayor grado de satisfacción de estas personas.

2.3 DESTINATARIOS. NECESIDADES Y EXPECTATIVAS

CLIENTE EXTERNO

- Pacientes.
- Familiares.

CLIENTE INTERNO

■ FACULTATIVOS Y PROFESIONALES SANITARIOS

- Médico de Atención Primaria.
- Urólogo.
- Servicios de apoyo al diagnóstico:
 - Análisis Clínicos.
 - Radiodiagnóstico.
 - Anatomía Patológica.
 - Medicina Interna.
 - Otros servicios de atención especializada .
- Oncólogo Médico.
- Oncólogo Radioterapeuta.
- Enfermería.
- Auxiliares de Enfermería.
- Técnicos especialistas en Laboratorio.
- Técnicos especialistas en Radioterapia.

■ PERSONAL NO SANITARIO

- Celadores.
- Auxiliares administrativos.
- Personal de transporte de muestras.

NECESIDADES Y EXPECTATIVAS DE LOS PACIENTES

- Identificación adecuada de todo el personal sanitario.
- Asistencia rápida (máximo 20 días hasta la 1ª cita en A.E.), segura y eficaz.
- Una vez incluido en el proceso, poder elegir tanto el médico de Atención Primaria como de Especializada que harán el seguimiento.
- Establecimiento de tiempo de consulta mínimo suficiente para cada paciente.
- Confidencialidad asegurada.
- Agilización de trámites burocráticos evitando repetición de pruebas.
- Permisividad en el acompañamiento.
- Trato respetuoso y amable.
- Habitaciones individuales cuando sea necesario.
- Comunicaciones buenas y frecuentes con los centros sanitarios.
- Rampas para minusválidos en todo el recinto.
- Entorno adecuado (salas de espera limpias, con servicios, no masificadas, número de asientos suficientes y silencio).

- Puntos de información frecuentes y bien señalizados.
- Información individualizada, sencilla, clara y comprensible, para que el paciente participe en la toma de decisiones.
- Guía informativa del proceso para el paciente.
- Informes clínicos por escrito.
- Derecho a segunda opinión.

NECESIDADES Y EXPECTATIVAS DE LOS FAMILIARES

- Buenas comunicaciones con los centros sanitarios, con accesos para minusválidos en todo el recinto.
- Entorno adecuado (salas de espera limpias, con servicios, no masificadas, número de asientos suficientes y silencio).
- Puntos de información frecuentes y bien señalizados.
- Permisividad en el acompañamiento.

NECESIDADES Y EXPECTATIVAS DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

■ URÓLOGO

- Adecuada gestión de las listas de espera, que permitan dedicar tiempo suficiente al proceso
- Coordinación entre niveles de forma que exista coherencia en la información.
- Interconsultas con otros especialistas, contestadas de forma rápida, con informe completo para continuar el proceso.
- Trato respetuoso por parte del paciente y familiares.
- Disponibilidad de protocolos, guías y recursos materiales suficientes para una buena praxis.
- Modelo de informes unificados para toda la Gerencia Regional.
- Plantillas bien compensadas con profesionales capacitados, actualizados y motivados.
- Apoyo administrativo para realizar tareas de información, informes y otros temas relacionados o derivados de la relación médico–enfermo.
- Toma de decisiones dentro del equipo multidisciplinar.
- Derivación desde AP con informe adecuado y cumpliendo criterios de entrada en el proceso.
- Desmasificación de la consulta externa.
- Avanzar, mediante la informática, hacia la Historia Clínica única.
- Colaboración adecuada del personal sanitario no médico y del personal no sanitario.
- Historia clínica del paciente a disposición del médico.
- Formación continuada por parte del sistema sanitario público.

MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

- Confianza y respeto por parte del paciente y de sus familiares.
- Tiempo suficiente de consulta.
- Disponibilidad de profesionales especializados en intervención psicológica.

ENFERMERÍA

- Enfermería específica y especializada.
- Fácil acceso al Facultativo ante dudas en la asistencia / cuidados.
- Pautas claras que permitan el conocimiento de las pruebas solicitadas, del tratamiento y los cuidados prescritos.
- Si hay solicitud de interconsulta: informe adecuado con el estado actual del proceso, las sospechas diagnósticas y el por qué de su colaboración.

NECESIDADES Y EXPECTATIVAS DE LOS PROFESIONALES NO SANITARIOS

- Documento unificado de derivación.
- Complimentación clara y legible del documento de derivación.
- Coordinación entre las unidades de citación.
- Ventanilla única que agilice los trámites burocráticos.
- Personal administrativo suficiente.
- Sistema informático integrado con otros niveles asistenciales y Servicios Centrales.

2.4 SERVICIO QUE SE ENTREGA. CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

DESTINATARIO: PACIENTE

SERVICIO QUE SE ENTREGA: ACCESO A LA ASISTENCIA SANITARIA

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Equidad en la atención.
- Libre elección de centro sanitario y facultativo.
- Centros sanitarios sin barreras arquitectónicas, conectados con transporte público frecuente y con plazas de aparcamiento suficientes.
- Salas de espera confortables y tranquilas, con servicios sanitarios limpios.
- Buena señalización de los centros con puntos de información bien visibles.
- Identificación de los profesionales.
- Primera consulta en AP en dos días como máximo.
- Segunda consulta en AP con los resultados de analítica recibidos en un plazo máximo de 8 días.
- Primera consulta en AE en un plazo máximo de 20 días tras la correcta solicitud por AP.
- La confirmación diagnóstica en AE será en un plazo inferior a 43 días desde la 1ª consulta en AP por sospecha de patología prostática.

SERVICIO QUE SE ENTREGA: ASISTENCIA SANITARIA

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Guías de práctica clínica y protocolos que disminuyan la variabilidad de los profesionales.
- Realización coordinada de pruebas diagnósticas evitando su repetición innecesaria.
- Alta resolución en los distintos pasos del proceso con la finalidad de realizar el menor número de consultas posible, evitando las burocráticas.
- Trato personalizado y respetuoso.
- Confidencialidad de la información generada.
- Incremento progresivo de las habitaciones individuales con baño en los hospitales.
- Técnicas exploratorias y terapéuticas bajo anestesia cuando sea necesario.
- Información completa y comprensible que permita al paciente participar en la toma de decisiones.
- Posibilidad de acompañamiento siempre que sea posible.
- Emisión de informes sin demora con datos suficientes que permitan el seguimiento del proceso por otros profesionales.
- Recetado del primer tratamiento por AE.

DESTINATARIO: FAMILIARES

SERVICIO QUE SE ENTREGA: INFORMACIÓN Y APOYO

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Centros Sanitarios accesibles, sin barreras arquitectónicas, con buen transporte público y con plazas de aparcamiento suficientes.
- Salas de espera tranquilas y confortables, con servicios sanitarios limpios.
- Buena señalización de los centros con puntos de información.
- Identificación de los profesionales.
- Trato correcto y respetuoso.
- Información completa y comprensible que permita su participación en la toma de decisiones cuando sea preciso.
- Permisividad en el acompañamiento siempre que el paciente y su situación lo permita.

DESTINATARIO: MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

SERVICIO QUE SE ENTREGA: GESTIÓN DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Protocolos y Guías clínicas que disminuyan la variabilidad de los profesionales.
- Tiempo de consulta suficiente.
- Recepción rápida de los resultados de pruebas complementarias solicitadas.
- Racionalidad de derivación a AE.
- Gestión de la cita con AE desde el Centro de Salud.
- Tener asegurada la primera consulta en AE no más tarde de 20 días tras la derivación.
- Realización de diagnósticos y tratamientos con las menos consultas posibles.
- Informes de AE completos y legibles que permitan la continuidad del proceso.
- Recetado del primer tratamiento por AE.
- Acceso fluido a los especialistas.
- Emisión de informes de derivación y seguimiento completos y legibles.

DESTINATARIO: URÓLOGO

SERVICIO QUE SE ENTREGA: GESTIÓN DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Reducción de listas de espera en AE, primera consulta no más tarde del día 20 a partir de la derivación desde AP.
- Racionalizar las peticiones de interconsulta y las derivaciones.
- Coordinación entre los distintos niveles asistenciales.
- Disminuir la variabilidad clínica de los profesionales, fomentando la colaboración de éstos en la Gestión por Procesos.

DESTINATARIO: OTROS FACULTATIVOS DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA

SERVICIO QUE SE ENTREGA: COORDINACIÓN

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Incrementar la calidad asistencial y racionalizar las derivaciones.
- Realización coordinada de las pruebas diagnósticas.
- Emisión de informes sin demora, con datos suficientes que permitan el seguimiento del proceso por otros profesionales.

DESTINATARIO: ENFERMERÍA

SERVICIO QUE SE ENTREGA: COORDINACIÓN

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Asegurar la coordinación entre niveles.
- Emisión de informes sin demora, con datos suficientes que permitan el seguimiento del proceso por otros profesionales.

DESTINATARIO: UNIDAD DE CITACIONES

SERVICIO QUE SE ENTREGA: INFORMACIÓN

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

- Información suficiente para identificar el proceso y los criterios de prioridad.
- Peticiones legibles y bien identificadas.
- Coordinación entre las unidades de atención al usuario de AP y AE.

2.5 DESCRIPCIÓN GENERAL

CAPTACIÓN DE PACIENTES

SOLICITUD DE PRUEBAS ANALÍTICAS

En caso de tacto rectal negativo el médico de familia cumplimentará el documento de solicitud de pruebas analíticas.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Se informará al paciente con claridad de las condiciones de ayuno y de recogida de la muestra de orina.
2. En el impreso deben indicarse con claridad las pruebas solicitadas y la identificación del médico.

GESTIÓN DE CITAS PARA ANALÍTICA Y 2ª CONSULTA DE AP

La Unidad de Citaciones, siguiendo el procedimiento habitual, será la encargada de gestionar la cita para la realización de las pruebas analíticas, tanto si la petición se realiza en el Centro de Salud, como si es a través del teléfono. En ese mismo momento gestionará la cita para la segunda consulta de Atención Primaria, en la que el paciente será informado de los resultados de las pruebas.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. La cita para la extracción y recogida de muestra no se demorará más de 4 días.
2. La cita para la 2ª consulta del médico de AP, con los resultados de la analítica recibidos, no se demorará más de 8 días.

EXTRACCIÓN DE SANGRE Y RECOGIDA DE MUESTRA DE ORINA

Las muestras de sangre serán obtenidas en el Centro de Salud por un profesional de enfermería que recogerá también las muestras de orina.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Las muestras se identificarán correctamente.
2. Las muestras serán tratadas oportunamente y embaladas en orden y garantizando su inmovilidad junto con los impresos de solicitud.
3. Existirá un registro de pacientes y muestras.

RECOGIDA Y TRANSPORTE DE MUESTRAS DEL CENTRO DE SALUD AL LABORATORIO DE REFERENCIA

En el impreso de 2ª consulta Pr

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. El Laboratorio dispondrá de un registro diario de los resultados que emite y del destino y médico a los que van dirigidos.
2. En el informe de resultados constarán la identificación del paciente, el médico solicitante y las fechas de recogida de muestras y de salida del informe.
3. El envío de los informes de resultados al CS se realizará mediante correo electrónico (Sistema Web–Lab), garantizando así rapidez y confidencialidad.
4. Los informes deben estar en el CS en un plazo máximo de 3 días tras la extracción.

RECEPCIÓN Y REPARTO DE RESULTADOS DE ANALÍTICA

En función de la organización interna, el personal administrativo del Centro de Salud, auxiliares de enfermería, o enfermería seguirá el procedimiento establecido para la recepción de informes, comprobará si el paciente y el médico solicitante están adecuadamente identificados y procederá a su reparto.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Para un adecuado control se cumplimentará el registro establecido.
2. Los resultados de los análisis se repartirán el mismo día de su recepción, garantizando su confidencialidad.

VALORACIÓN MÉDICA: 2ª CONSULTA DE AP

Una vez recibidos los resultados de los análisis que se solicitaron, el médico de familia valorará la pertinencia de derivar al paciente a consulta de Urología. En el caso de que como resultado de la anamnesis, exploración y pruebas practicadas se descarte patología tumoral, se producirá la salida del proceso. El médico continuará los estudios para intentar establecer la etiología de los signos y síntomas que presenta el paciente.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Correcta identificación de los pacientes que cumplen criterios para seguir en el proceso y ser derivados a consulta de Urología.
2. Correcta identificación de los pacientes que, por no cumplir criterios, no deben seguir en el proceso.

El valor del PSA de 4 ng/ml o superior, o un aumento de 0,75 ng/ml o más, en el curso de un año (si se dispusiera de valores previos) se consideran sugestivo de CaP y por tanto indicativo de derivación a Urología.

DERIVACIÓN A CONSULTA DE UROLOGÍA

Si tras recibir los resultados de las pruebas solicitadas, persiste la sospecha de patología tumoral prostática, el médico cumplimentará el documento de derivación al Servicio de Urología.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Documento de derivación sin errores.
2. En el impreso de derivación a consulta de Urología el médico de AP debe hacer constar la historia clínica del paciente, sus síntomas y los resultados del examen físico, tacto rectal y analítica practicados.

Además del tacto rectal patológico, es criterio para derivar al paciente a Urología un PSA por encima de 10 ng/ml, o un PSA entre 4 y 10 ng/ml con una relación PSA libre/PSA total menor del 20 %.

GESTIÓN DE CITA PARA CONSULTA DE UROLOGÍA

Según esté previsto en cada área, la Unidad de Citaciones de AP o la Unidad de Citaciones de AE, siguiendo el procedimiento habitual, será la encargada de realizar la gestión de la cita para Urología.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Registro de datos sin errores administrativos.
2. Demora máxima para la consulta de 20 días tras la solicitud.

VALORACIÓN POR URÓLOGO: 1ª CONSULTA

El especialista de Urología llevará a cabo la anamnesis y la exploración física del paciente, que, junto con el análisis de la información recibida y las pruebas complementarias ya practicadas, le permitirá decidir si está indicado continuar el estudio. En caso afirmativo solicitará nuevas pruebas cumplimentando el correspondiente documento, y en caso negativo remitirá al paciente a Atención Primaria con el correspondiente informe.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. La exploración física del paciente incluirá tacto rectal.
2. En la historia clínica se dejará un resumen del informe que remite el médico de Familia, y de las pruebas complementarias aportadas.
3. Solicitud de pruebas complementarias, sí:
 - Tacto rectal anómalo.
 - PSA total > 10.
 - PSA total: entre 4 y 10 con PSA libre < 20%.

GESTIÓN DE CITA PARA LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SOLICITADAS Y PARA 2ª CONSULTA EN UROLOGÍA

La Unidad de Citaciones del Centro de Salud (donde esté establecido así) o del Centro de

4. Cuando se asignen citas para pruebas complementarias, se seguirá un orden razonable que permita que los informes de estas pruebas estén disponibles el día de la 2ª Consulta en Urología.
5. Registro de datos sin errores.

REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS SOLICITADAS

Las distintas unidades implicadas (Ecografía, Anatomía Patológica, Laboratorio, etc.) llevarán a cabo las pruebas solicitadas, procediendo a emitir los correspondientes informes y enviar los resultados al médico solicitante.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

Adecuada preparación para la biopsia transrectal:

- Enema de limpieza previo.
- Antibioterapia profiláctica con quinolonas durante 3 días, comenzando el día anterior a la realización de la biopsia.

ENVÍO DE LOS RESULTADOS A UROLOGÍA

Una vez realizadas las pruebas, se enviarán los resultados al médico solicitante.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. El laboratorio dispondrá de un registro diario de los resultados que emite y del destino y médico a los que van dirigidos.
2. En el informe de resultados constarán la identificación del paciente, el médico solicitante y las fechas de recogida de muestras y de salida del informe.

RECEPCIÓN DE LOS RESULTADOS

En función de la organización interna, el personal administrativo del Centro de Especialidades u Hospital, los auxiliares de enfermería, o enfermería seguirán el procedimiento establecido para la recepción de informes, comprobarán si el paciente y el médico solicitante están adecuadamente identificados y procederá a su reparto.

■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

1. Para un adecuado control se cumplimentará el registro establecido.
2. Los resultados de los análisis se repartirán el mismo día de su recepción, garantizando su confidencialidad.

SEGUNDA CONSULTA DE VALORACIÓN EN UROLOGÍA

El urólogo valorará los resultados de las pruebas complementarias, especialmente el resultado de la biopsia prostática.

Si la biopsia es negativa, lo anotará en la historia clínica y pautará un plan de seguimiento y control.

Si la biopsia es positiva el urólogo debe determinar si procede realizar o no el estudio de extensión y las pruebas que se solicitarán en este estudio.

GESTIÓN DE CITAS PARA LAS PRUEBAS DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y LA CITA DE 3º CONSULTA EN UROLOGÍA

La Unidad de Citaciones del Centro de Salud (donde esté establecido así) o del Centro de Especialidades u Hospital, siguiendo el procedimiento habitual, será la encargada de gestionar la cita para la realización de las pruebas analíticas, tanto si la petición se realiza de forma presencial, como si es a través del teléfono. En ese mismo momento gestionará la cita para la tercer consulta de Urología, donde se analizarán los resultados de las pruebas.

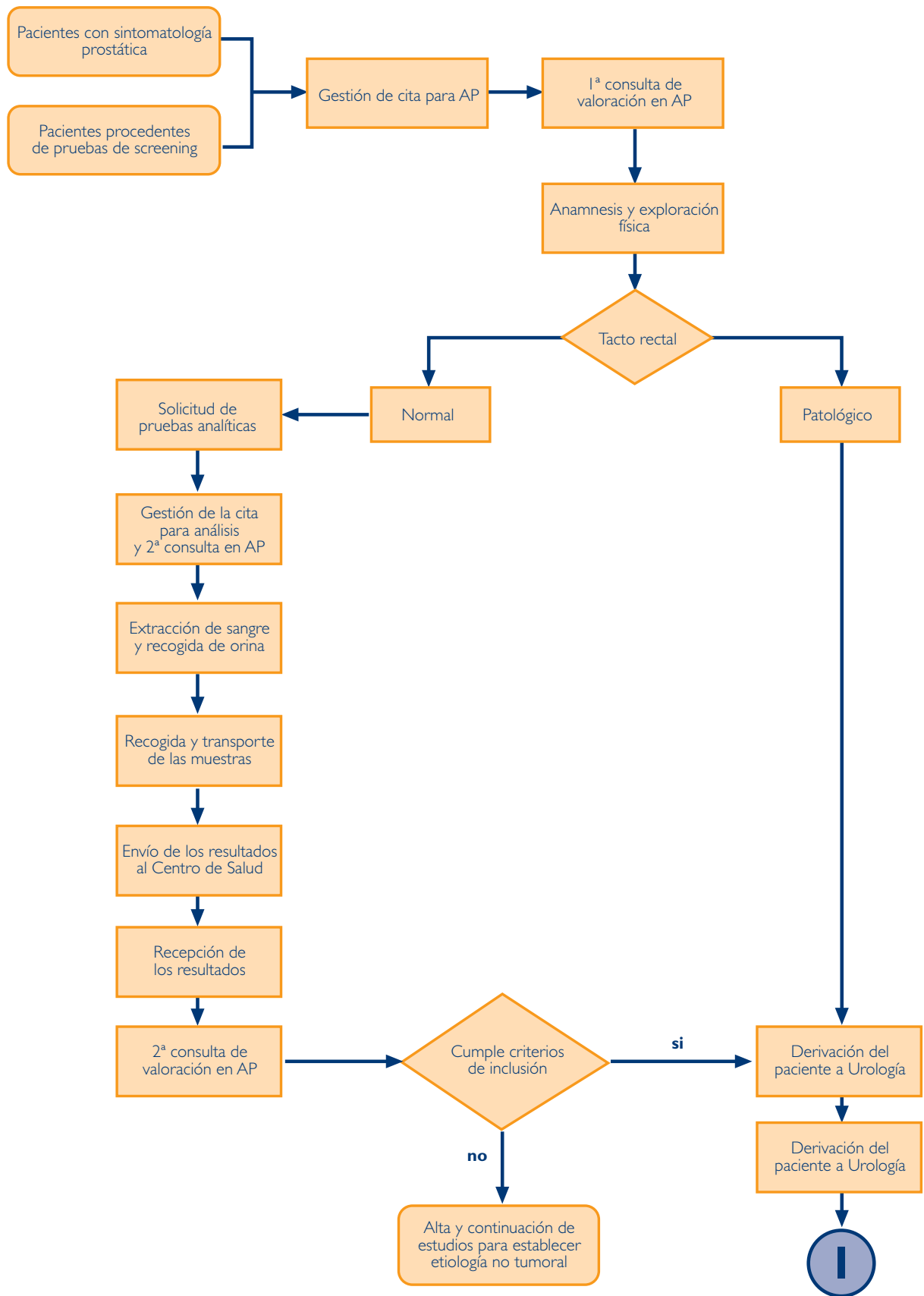
■ CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

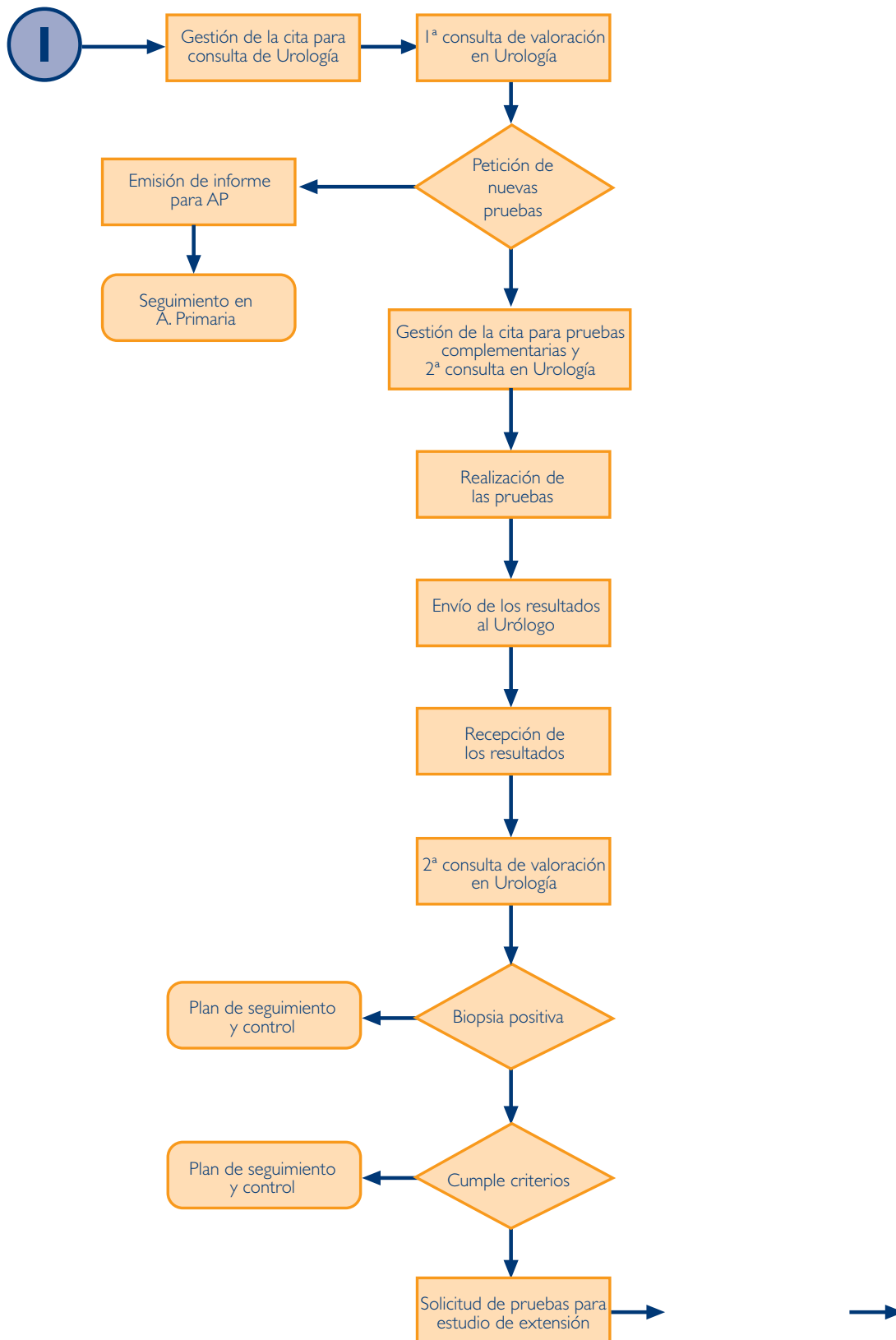
- 1.** Unidad de citaciones accesible y bien señalizada con posibilidad de acceso vía Internet.
- 2.** Atención personalizada, amable y correcta.
- 3.** Cita para pruebas complementarias siguiendo un orden razonable que permita disponer del informe de la prueba realizada antes de la cita con el urólogo.
- 4.** La tercera visita con el urólogo para decidir tratamiento, no deberá demorarse más de 15 días desde la segunda visita al urólogo.

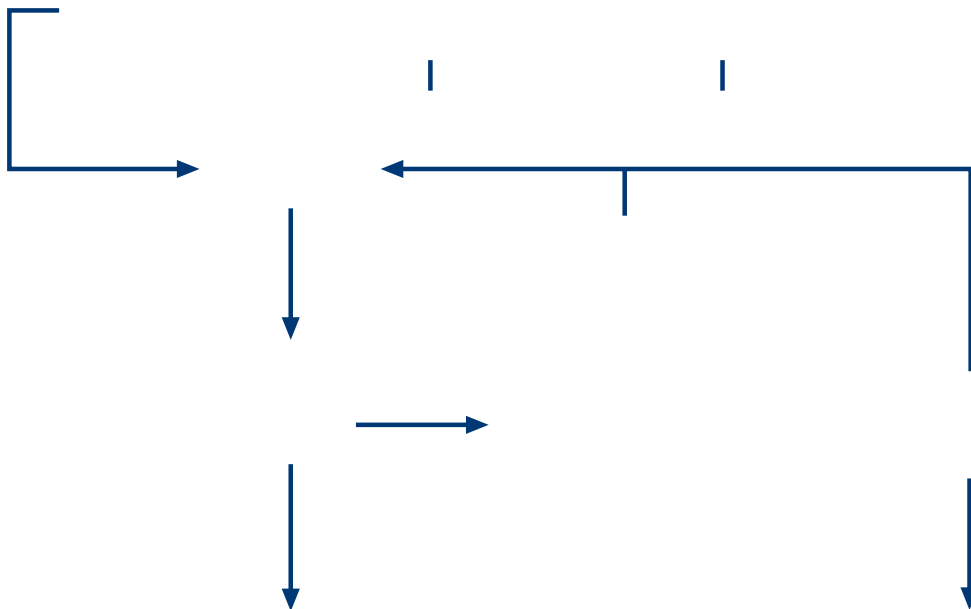
REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN

3 DIAGRAMAS DE FLUJO



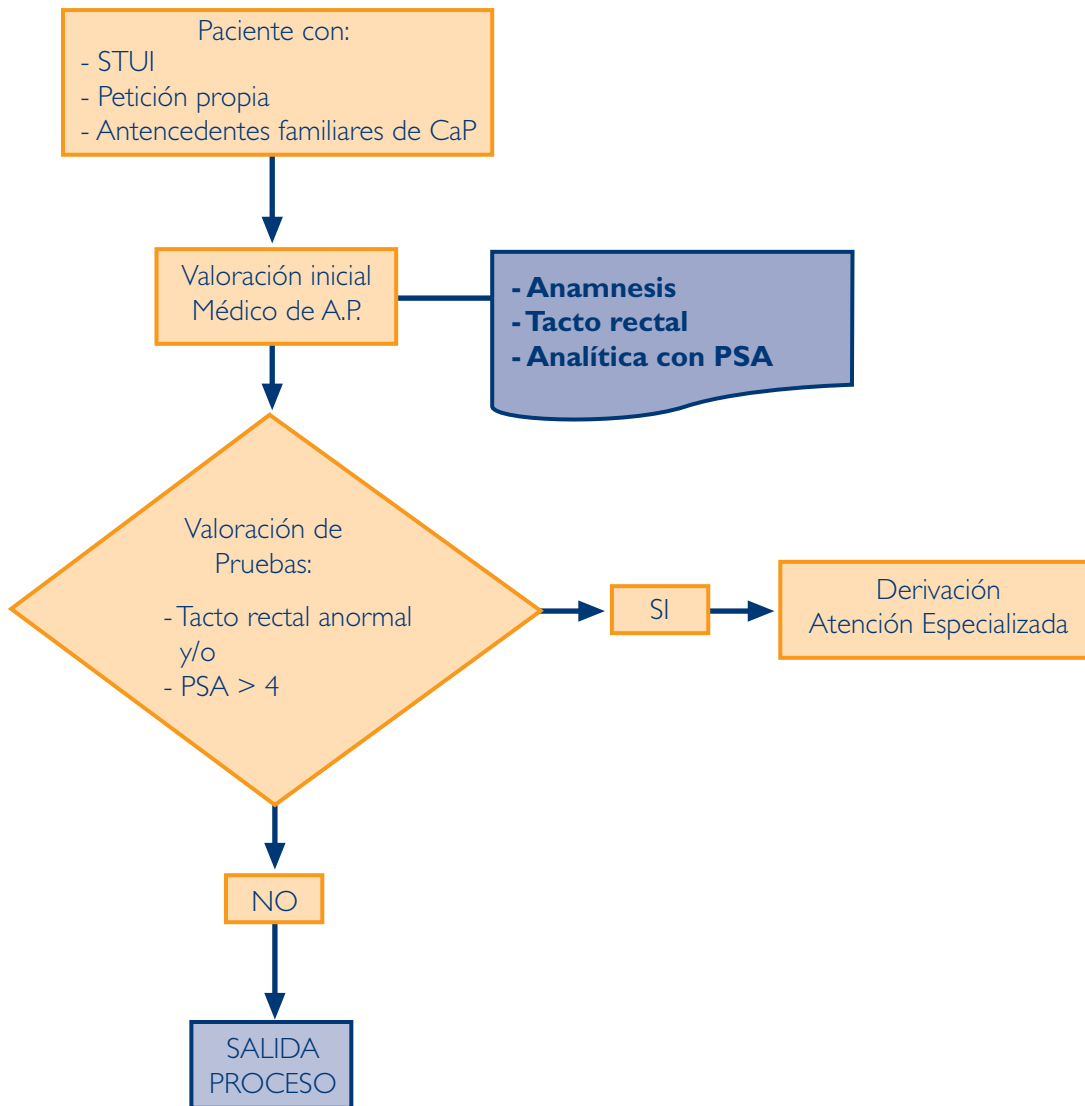




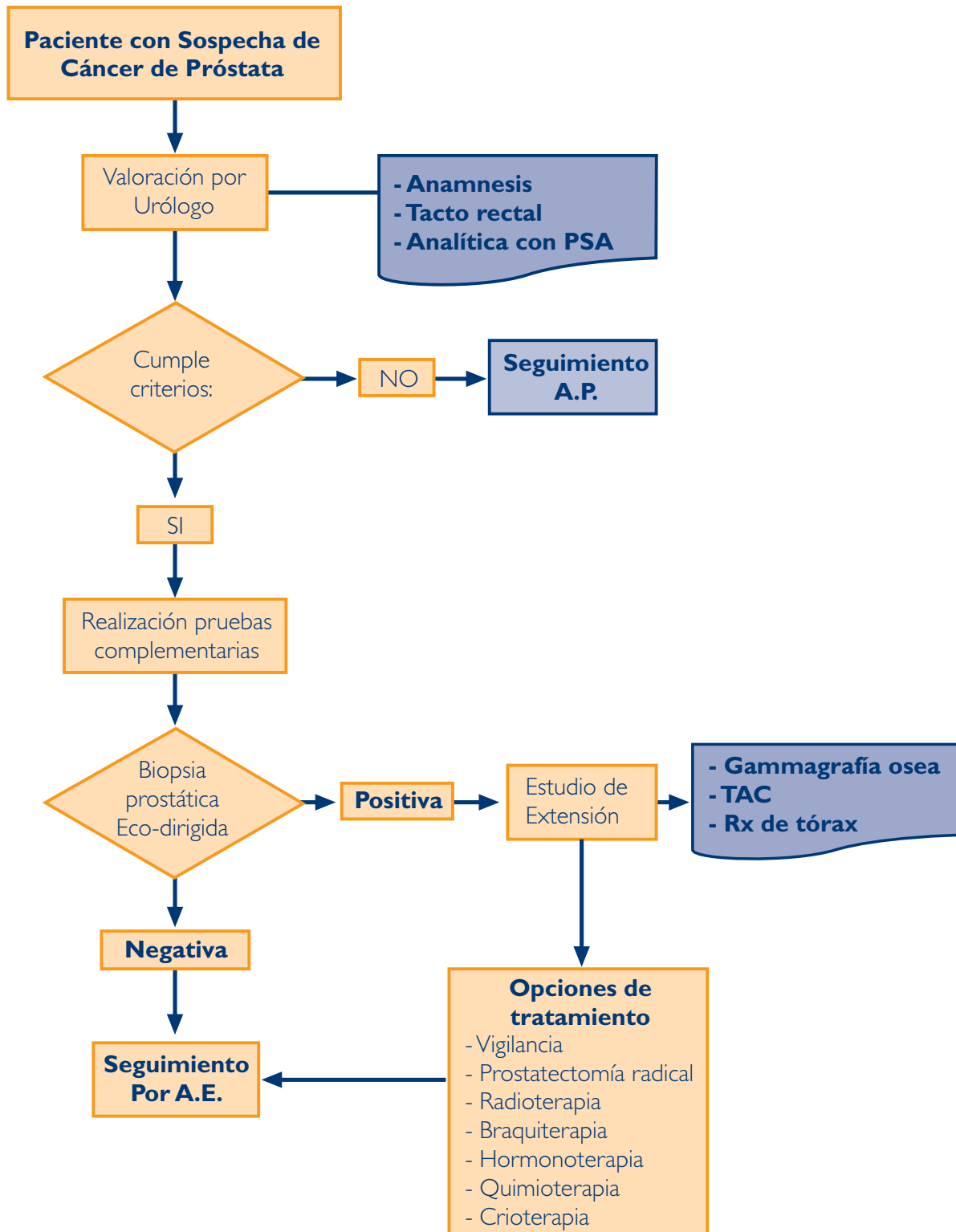


OTROS DIAGRAMAS

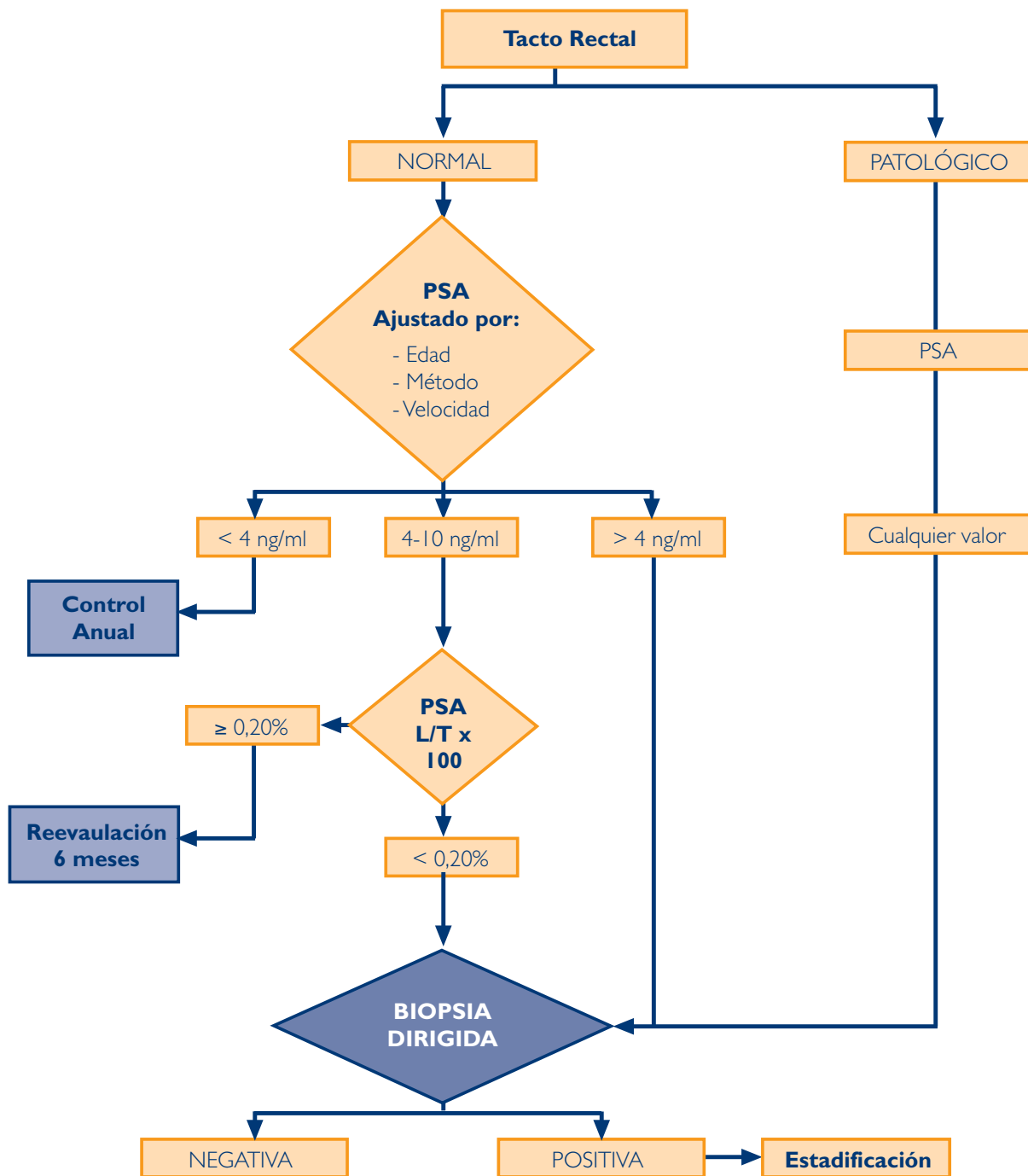
CÁNCER DE PRÓSTATA. ACTIVIDADES EN ATENCIÓN PRIMARIA



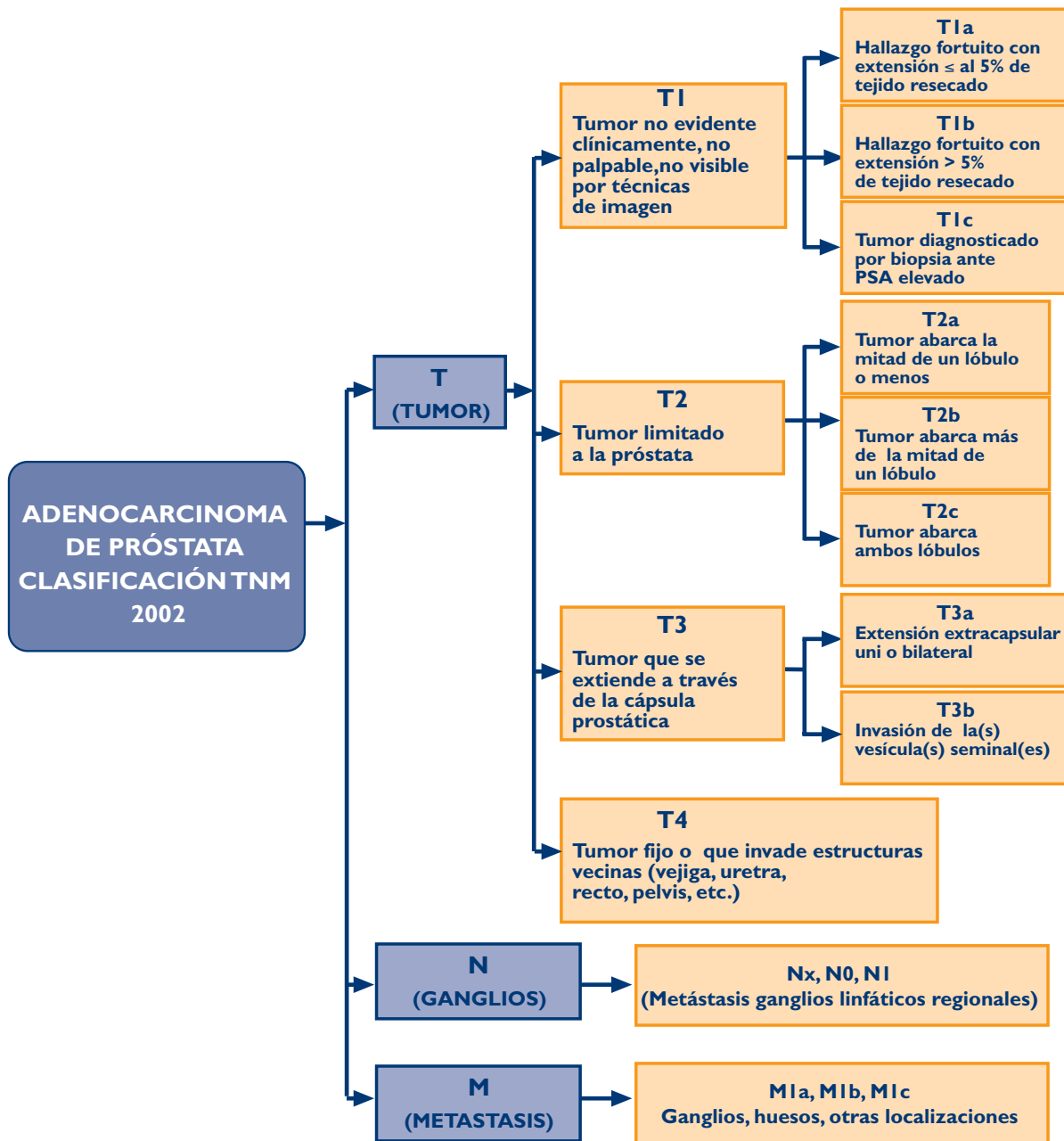
CÁNCER DE PROSTATA. ACTIVIDADES ATENCIÓN ESPECIALIZADA



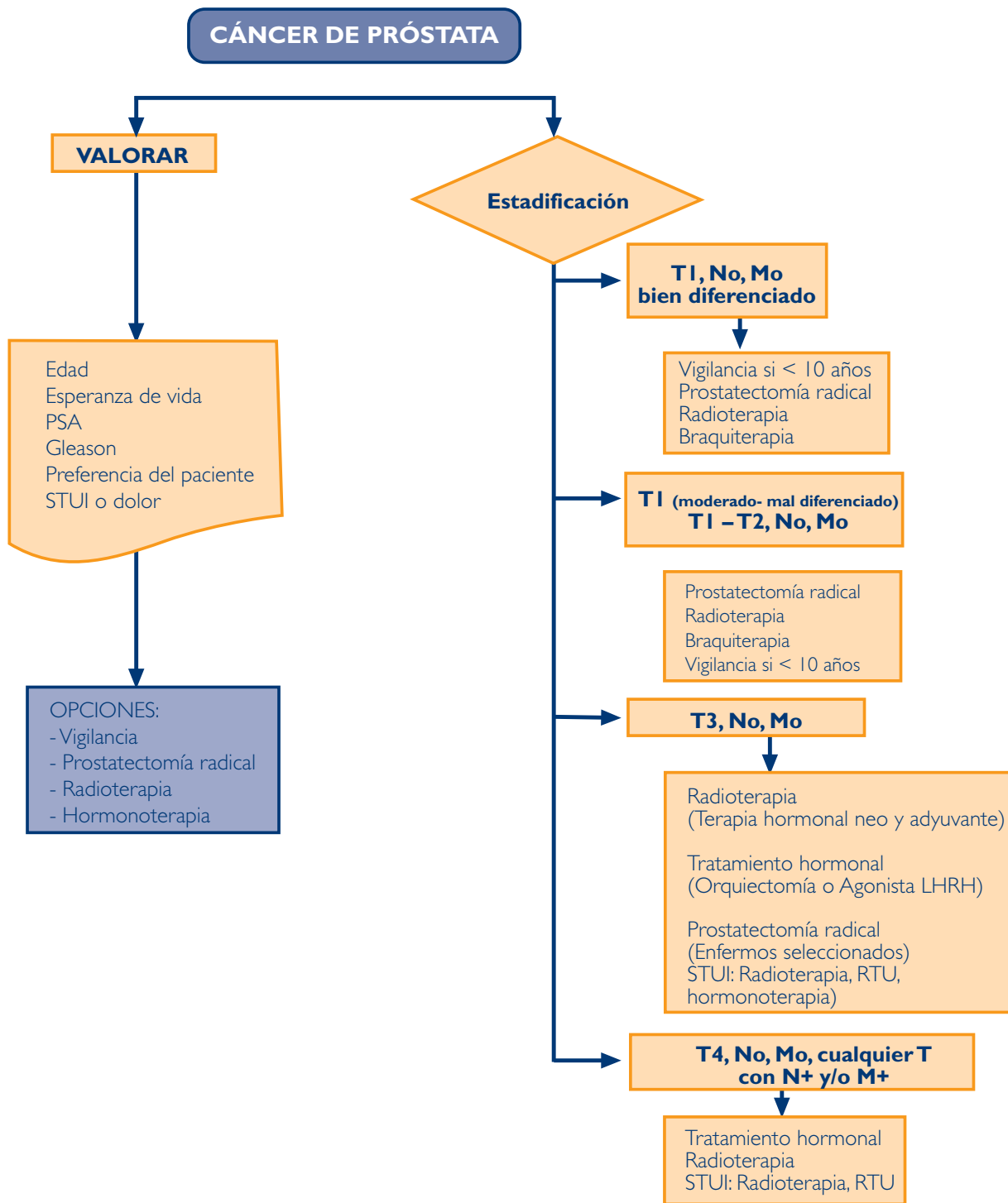
CÁNCER DE PROSTATA. DIAGNÓSTICO



CÁNCER DE PRÓSTATA: CLASIFICACIÓN TNM



CÁNCER DE PRÓSTATA: TRATAMIENTO



4 INDICADORES



TÍTULO

Porcentaje de Áreas de Salud con procedimiento habilitado para poder realizar cambio de centro y/o facultativo, que tienen redactado por escrito el procedimiento y a disposición de pacientes y familiares.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de Áreas de salud que tienen el procedimiento habilitado, dividido por el número total de Áreas de Salud. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Gerencia de Área.

TÍTULO

Porcentaje de hospitales con Comité Oncológico constituido y con normas de funcionamiento definidas.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de hospitales que tienen Comité Oncológico, dividido por el número total de hospitales. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Gerencia de Atención especializada.

TÍTULO

Número de reuniones / año realizadas por los Comités Oncológicos de los hospitales en las que al menos uno de los casos a tratar sea un cáncer de próstata.

DEFINICIÓN

FUENTE DE LOS DATOS

Actas de las reuniones de los Comités Oncológicos.

TÍTULO

Porcentaje de hospitales con Unidades de Dolor sobre total de hospitales de la Comunidad.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de hospitales que tienen Unidad de Dolor o Servicios de Anestesia con consulta especializada de dolor, dividido por el número total de hospitales. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Gerencias de Área.

TÍTULO

Porcentaje de Hospitales con vías clínicas implantadas en relación con la realización de prostatectomía radical sobre el total de hospitales de la comunidad que programen prostatectomías radicales.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de hospitales que tienen implantada la vía clínica, dividido por el número total de hospitales que programen prostatectomías radicales. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Responsable de calidad de cada hospital.

OBSERVACIONES

Se considera válido si se ha revisado y actualizado en los últimos 12 meses.

TÍTULO

Porcentaje de Hospitales con protocolo de profilaxis antibiótica y tromboembólica para este proceso sobre el total de hospitales de la comunidad que programen este tipo de intervenciones quirúrgicas.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de hospitales que tienen implantados ambos protocolos, dividido por el número total de hospitales que programen este tipo intervenciones quirúrgicas. Todo ello se multiplica por 100.

OBJETIVO

FUENTE DE LOS DATOS

Responsable de calidad de cada hospital.

OBSERVACIONES

Se considera válido si existe un documento escrito y se ha revisado y actualizado en los últimos 12 meses.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con una demora superior a 8 días para ser valorados en la segunda consulta de Atención Primaria sobre el total de pacientes citados para la segunda consulta.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con una demora superior a 8 días, dividido por el número total de pacientes citados para la segunda consulta. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención primaria.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con una demora superior a 20 días para ser valorados en la consulta de Urología sobre el total de pacientes derivados por este proceso.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con una demora superior a 20 días, dividido por el número total de pacientes derivados por este proceso. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención primaria y atención especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con una demora superior a 15 días, contados desde el día de la primera consulta, para la segunda consulta de Urología sobre el total de pacientes que solicitan la segunda consulta.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con una demora superior a 15 días, dividido por el número total de pacientes que solicitan la segunda consulta. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención primaria y atención especializada.

OBSERVACIONES

En esta segunda consulta se dispondrá necesariamente del informe del resultado de la biopsia.

TÍTULO

Media de días transcurridos desde que se solicita la analítica y se reciben los resultados.

DEFINICIÓN

Cociente entre el sumatorio del número de días que tarda cada una de las solicitudes, dividido por el número total de solicitudes de pruebas analíticas relacionadas con el proceso de cáncer de próstata.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención primaria y atención especializada.

TÍTULO

Media de días transcurridos desde que se solicita la ecografía transrectal y se reciben los resultados.

DEFINICIÓN

Cociente entre el sumatorio del número de días que tarda cada una de las solicitudes, dividido por el número total de solicitudes de ecografías transrectales relacionadas con el proceso de cáncer de próstata.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

TÍTULO

Media de días transcurridos desde que se solicita la biopsia prostática ecodirigida y se reciben los resultados.

DEFINICIÓN

Cociente entre el sumatorio del número de días que tarda cada una de las solicitudes, dividido por el número total de solicitudes de biopsias prostáticas ecodirigidas.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes en los que se establece el diagnóstico de cáncer de próstata con demora superior a 43 días contando desde el día de la primera consulta en atención primaria, sobre el total de pacientes derivados a Urología.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes en los que se establece el diagnóstico de cáncer de próstata con demora superior a 43 días, dividido por el número total de pacientes derivados a Urología y que se les acaba diagnosticando un cáncer de próstata. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes en los que se tarda más de 15 días en realizar el estudio de extensión, sobre el total de pacientes que precisen estudio de extensión.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con cáncer de próstata en los que se indica la realización del estudio de extensión y éste tarda más de 15 días, dividido por el número total de pacientes en los que se realiza el estudio de extensión. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

El tiempo que se computa es el transcurrido entre la segunda consulta y la tercera consulta de Urología.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con demora superior a un mes para la instauración del tratamiento quirúrgico, sobre el total de pacientes en los que se realiza cirugía como opción terapéutica.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con cáncer de próstata en los que se realiza la intervención quirúrgica después de un mes, dividido por el número total de pacientes en los que se realiza la intervención quirúrgica. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

Se contabiliza el tiempo transcurrido desde la segunda consulta en Urología (confirmación diagnóstica) o la tercera (en caso de que estuviera indicada la realización del estudio de extensión).

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con demora superior a un mes para la instauración del tratamiento de radioterapia, sobre el total de pacientes en los que se realiza radioterapia como opción terapéutica.

DEFINICIÓN

TÍTULO

Porcentaje de pacientes a los que se realiza una biopsia prostática y tienen consentimiento informado, sobre el total de pacientes en los que se realiza una biopsia prostática,

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes a los que se realiza una biopsia prostática y tienen consentimiento informado, dividido por el número total de pacientes a los que se realiza una biopsia prostática. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

Se considera que existe consentimiento informado si en el mismo consta el nombre del paciente, la fecha y las firmas del médico y del paciente.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes a los que se interviene quirúrgicamente y tienen consentimiento informado, sobre el total de pacientes en los que se realiza la intervención quirúrgica.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes a los que se realiza la intervención y tienen consentimiento informado, dividido por el número total de pacientes a los que se realiza la intervención. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

Se considera que existe consentimiento informado si en el mismo consta el nombre del paciente, la fecha y las firmas del médico y del paciente.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes a los que se realiza radioterapia y tienen consentimiento informado, sobre el total de pacientes en los que se realiza radioterapia.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes a los que se realiza radioterapia y tienen consentimiento informado, dividido por el número total de pacientes a los que se realiza radioterapia. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

Se considera que existe consentimiento informado si en el mismo consta el nombre del paciente, la fecha y las firmas del médico y del paciente.

TÍTULO

Porcentaje de informes de derivación de Atención Primaria a Urología que cumplen criterios de calidad.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes a los que se remite a Urología para estudio de posible CaP y cuyo informe cumple criterios de calidad, dividido por el número total de pacientes remitidos a Urología para estudio de posible CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención primaria y especializada.

OBSERVACIONES

Se considera que los informes cumplen criterios de calidad si son legibles, si se indica el diagnóstico o motivo de consulta, las actuaciones realizadas y el tratamiento, si ha sido pautado.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes intervenidos de los cuales está el informe de alta definitivo en su historia clínica a los 7 días del alta.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes intervenidos por CaP en los que el informe de alta definitivo está en su historia clínica a los 7 días del alta, dividido por el número total de pacientes intervenidos por CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de atención especializada.

TÍTULO

TÍTULO

Porcentaje de pacientes derivados para descartar CaP a los que en la primera consulta de Urología se les solicita estudio complementario.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes derivados a Urología para descartar CaP a los que en la primera consulta se les solicita estudio complementario, dividido por el número total de pacientes derivados por ese motivo. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Urologo. Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

Se considera estudio complementario en la primera consulta de Urología la solicitud de analítica y ecografía urológica integral o ecografía y biopsia transrectal.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP a los que en la segunda consulta de Urología se les solicita estudio de extensión.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP a los que en la segunda consulta se les solicita estudio de extensión, dividido por el número total de pacientes diagnosticados de CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Urologo. Unidades administrativas de atención especializada.

OBSERVACIONES

Se considera estudio de extensión en la segunda consulta de Urología la solicitud de Rx posteroanterior y lateral de tórax y/o gammagrafía ósea y/o serie radiológica ósea y/o RMN.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con resultado positivo de biopsia con aguja.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes derivados a Urología para descartar CaP a los que se les realiza una biopsia con aguja y es positiva, dividido por el número total de pacientes biopsiados por ese motivo. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Urologo. Unidades administrativas de Anatomía Patológica.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con dos o más biopsias negativas.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes derivados a Urología para descartar CaP a los que se les realiza más de una biopsia con aguja y son negativas todas, dividido por el número total de pacientes biopsiados, más de una vez por ese motivo. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Urologo. Unidades administrativas de Anatomía Patológica.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP tratados con cirugía.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP a los que se trata mediante cirugía, dividido por el número total de pacientes diagnosticados de CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de Atención Especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP tratados con radioterapia.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP a los que se trata mediante radioterapia, dividido por el número total de pacientes diagnosticados de CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS:

Unidades administrativas de Atención Especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP tratados con bloqueo hormonal.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP a los que se trata mediante bloqueo hormonal, dividido por el número total de pacientes diagnosticados de CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de Atención Especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP tratados con cirugía en los que hay márgenes quirúrgicos positivos.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP a los que se trata mediante cirugía que presentan márgenes quirúrgicos positivos, dividido por el número total de pacientes a los que se les ha practicado una prostatectomía radical por CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de Anatomía Patológica.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP tratados con cirugía en los que se produce infección de la herida quirúrgica.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP a los que se trata mediante cirugía que presentan infección de la herida quirúrgica, dividido por el número total de pacientes a los que se les ha realizado una intervención quirúrgica por CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Comisión de infecciones del hospital.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP que son estudiados en el Comité Oncológico del hospital.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP que son estudiados en el Comité Oncológico del hospital, dividido por el número total de pacientes a los que se les ha diagnosticado un CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de Atención Especializada.

TÍTULO

Porcentaje de pacientes con CaP que son remitidos a la Unidad del Dolor.

DEFINICIÓN

Cociente entre el número de pacientes con CaP que son remitidos a la Unidad del Dolor, dividido por el número total de pacientes a los que se les ha diagnosticado un CaP. Todo ello se multiplica por 100.

FUENTE DE LOS DATOS

Unidades administrativas de Atención Especializada.

5

ANEXOS

- **5.1. Tabla de Niveles de Evidencia Científica y Grados de Recomendación**
- **5.2. Ficha de Registro de Tumores**
- **5.3. Recomendaciones Clínicas Generales**
- **5.4. Recomendaciones en Atención Primaria**
- **5.5. Recomendaciones en Tratamiento Quirúrgico**
- **5.6. Recomendaciones en Anatomía Patológica**
- **5.7. Recomendaciones en Tratamiento con Radioterapia**
- **5.8. Recomendaciones en Tratamiento Hormonal**
- **5.9. Cáncer de Próstata Recurrente**



5.1 TABLA DE NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

En cuanto a la estratificación del nivel de evidencia, se recoge la propuesta por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford.

CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

- I.a Evidencia obtenida de un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados.
- I.b Evidencia obtenida de al menos un ensayo aleatorio controlado.
- II.a Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado controlado no aleatorio.
- II.b Evidencia obtenida de al menos otro tipo de estudio cuasi experimental bien diseñado.
- III Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, tales como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos.
- IV Evidencia obtenida de informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades respetadas.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

También se recoge los propuestos por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford.

- A Requiere al menos un ensayo aleatorio controlado como parte del cuerpo de la literatura de buena calidad y consistencia en el que consten recomendaciones específicas (Niveles de evidencia Ia y Ib).
- B Requiere la existencia de estudios clínicos bien diseñados no aleatorios o ensayos clínicos con el tema de la recomendación (niveles IIa y IIb).
- C Requiere la evidencia obtenida de estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos (nivel de evidencia III).
- D Requiere evidencia obtenida de informes u opiniones de comités de expertos, experiencias clínicas de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena cali-

5.2 FICHA DE REGISTRO DE TUMORES

PROCEDIMIENTO PARA LA NOTIFICACIÓN DE CASO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Cada Servicio, en función de sus recursos y organización interna, establecerá el procedimiento mas adecuado para facilitar al responsable del registro de tumores del hospital la información básica de los casos de cáncer.

La notificación se realizara siempre que se tenga constancia fehaciente del diagnostico de cáncer aunque no se haya terminado de completar el estudio en el centro sanitario.

En la notificación deberán constar los datos que aporten la información básica requerida para el registro y que son:

1. Datos de Identificación:

- Nombre y dos apellidos.
- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Lugar de residencia.
- D.N.I.
- Tarjeta sanitaria.

2. Datos del tumor:

- Fecha de incidencia.
- Fecha del primer informe de Anatomía Patológica.
- Localización (topografía).
- Morfología (Histología).
- Comportamiento (estadio).

3. Fuente de información:

- Centro sanitario.
- N° de historia clínica.
- N° de biopsia o de informe de Anatomía Patológica.

En cualquier caso, para la notificación se utilizará la hoja específica de recogida de datos del registro de cáncer de base poblacional en Castilla y León o cualquier procedimiento que se determine.

OBSERVACIONES

■

5.3 RECOMENDACIONES CLÍNICAS GENERALES

El tacto rectal ha sido tradicionalmente el “*golden estándar*” para la detección precoz del CaP, sin embargo, desde la introducción del PSA, el método común de *screening* es la combinación de ambos (B), aunque ninguno de ellos aisladamente llega al esperado 80% de sensibilidad y especificidad. En el estudio de CATALONA⁴¹, realizado en 6.630 voluntarios, la combinación de tacto y PSA detectó un 26% más de cánceres que con la utilización exclusiva del PSA, sin embargo, también se incrementa el porcentaje de falsos positivos.

El tacto rectal debe ser realizado de forma sistemática, el valor predictivo positivo oscila entre el 21 y 53%, en función del grado de sospecha de cáncer y de la experiencia del examinador. El tacto rectal anormal es una indicación formal de biopsia, aunque la tasa de PSA sea normal, ya que, hasta el 25% de los varones con CaP tienen valores de PSA inferiores a 4 ng/ml⁴¹. Los cánceres prostáticos perceptibles al tacto rectal son patológicamente avanzados en un 50% de casos⁶⁹.

En conclusión: toda anomalía al tacto rectal, en ausencia de fenómenos infecciosos, debe ser indicación de biopsia eco-dirigida aunque la tasa de PSA sea normal.

La definición de la sensibilidad y especificidad del PSA en las pruebas de *screening* es complicada, ya que depende del valor usado para definir un PSA anormal. Con un punto de corte de 4 ng/ml, la sensibilidad oscila entre el 63 al 83% y la especificidad alrededor del 90%. Decreciendo el punto de corte del PSA y combinándolo con el ratio de PSA libre podrían mejorar ambos conceptos, aumentando la posibilidad de hallar más tumores organoconfinados^{16, 42, 228}.

De todas formas, son necesarios más estudios prospectivos randomizados para determinar el punto de corte óptimo para el PSA total y la relación PSA libre-total²²⁷.

El interés de la dosificación de PSA libre para la detección del CaP en primera intención, no está validado. No hay establecido un valor consensuado para la indicación de biopsia prostática a partir de la dosificación de PSA libre.

No existen diferencias en la relación PSA libre / PSA total entre tumor localizado y tumor metastásico.

La densidad de PSA (relación PSA / volumen prostático) mayor de 0,15, es sospechosa de CaP. No se debe usar como única variable para el diagnóstico de CaP³⁰, (B).

El concepto de velocidad del PSA fue introducido por Carter en 1992. El aumento del valor del PSA, de 0,75 ng/ml o más, en el curso de un año y con un valor de corte de 4 ng /ml, se considera sugestivo de CaP y por tanto indicativo de biopsia^{30, 73}, (B).

La falta de especificidad del PSA y del tacto rectal, junto a los falsos negativos de la biopsia y la ansiedad que genera en pacientes y familiares, justifica la obligatoriedad de consentimiento informado^{39, 124} para su realización, así como su no inclusión rutinaria en reconocimientos¹²⁴, sin información previa sobre riesgos / beneficios de un diagnóstico precoz.

Aunque no existe acuerdo unánime sobre el intervalo óptimo para la repetición del PSA (*rescreening*), la ACS²³⁹ recomienda repetirlo anualmente.

La ecografía transrectal (ETR) ha evolucionado desde sus comienzos en los años 80. El patrón sonográfico del CaP²³⁴ es de lesión hipoecoica (60% – 70%), isoecoica (40%) o hiperecoica (raro); tiene si embargo, muy baja especificidad y sensibilidad⁹⁶ para su aplicación como técnica

Sea como fuere, aún no está definido cuál es el mejor esquema de biopsia (B). Tampoco está definido el intervalo óptimo entre la biopsia inicial y la de repetición, pero se recomienda un intervalo entre 6 y 12 meses.

El estudio de extensión tumoral en CaP se ha basado clásicamente en los hallazgos derivados del tacto rectal, la TAC y la gammagrafía ósea, pero debido a la baja sensibilidad del TAC y la baja

5.4 RECOMENDACIONES EN ATENCIÓN PRIMARIA

Aunque todavía no existe suficiente evidencia científica para recomendar el **screening** en CaP, se puede realizar una búsqueda de casos o **screening oportunista**, bajo ciertas circunstancias:

1. Varones a partir de los 50 años que lo demanden con esperanza de vida superior a 10 años.
2. Varones a partir de los 40-45 años con factores de riesgo conocidos.

Factores de riesgo:

- Antecedentes familiares y hereditarios. El riesgo relativo de padecer CaP se duplica cuando existe un familiar de primer grado con dicho padecimiento.
- La raza negra.

Anamnesis y exploración: la sintomatología no difiere básicamente de aquella que produce la HBP, a saber:

- Síntomas obstructivos: disuria, disminución de la fuerza y calibre del chorro miccional, micción entrecortada, goteo terminal y sensación de vaciamiento vesical incompleto con goteo terminal.
- Síntomas irritativos: polaquiuria diurna y nocturna, micción imperiosa, incontinencia por urgencia y dolor suprapúbico.

A éste cortejo sintomático pueden añadirse otros síntomas, preferentemente en estadios avanzados de la enfermedad, a saber: hematuria, retención urinaria, dolores óseos (metástasis), linfedema, trombosis venosa profunda e incluso signos neurológicos por compresión medular.

Tacto rectal: por su simpleza y facilidad sigue siendo la prueba más adecuada para el diagnóstico precoz de las afecciones de la próstata y muy especialmente para el CaP.

Con él debemos valorar: tamaño, consistencia, movilidad y límites de la glándula.

Frente a la elasticidad que muestra la HBP al tacto. El CaP se tacta como formación dura, en ocasiones pétreo, nodular o no, y con los límites mal definidos. La tactación de una próstata de éstas características impone por sí sólo una biopsia prostática que aclare su naturaleza.

Pruebas de laboratorio: es aconsejable realizar las siguientes explorastata ya.tico precoz bicoR78%/3 Tt Tw0

■ V

5.5 RECOMENDACIONES EN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico del CaP realizado con intención curativa esta basado en la Prostatectomía Radical. Otras actuaciones quirúrgicas, como pueden ser la RTU desobstructiva o la orquiectomía, están circunscritas a situaciones con fines paliativos.

La prostatectomía radical (PR) consiste en la extirpación total de la glándula prostática, entre el cuello vesical y la uretra, junto con ambas vesículas seminales (prostatovesiculectomía radical).

Habitualmente la técnica empleada es la prostatectomía radical retropúbica, descrita en 1949¹⁵⁸, y con ella se logra también realizar la linfadenectomía pelviana. Más infrecuente es el empleo de la vía perineal descrita por Young en 1905²⁸¹. En los últimos años la prostatectomía radical laparoscópica esta adquiriendo gran auge con presentación de resultados oncológicos a largo plazo^{94, 203}.

Las indicaciones de la prostatectomía radical vienen dadas por la presencia de un tumor prostático potencialmente curable, o sea, órgano-confinado (estadios T1 y T2) en pacientes con una expectativa de vida mayor de 10 años^{14, 118, 213} (B). También se podría indicar en estadios T3 con extensión extracapsular unilateral, score de Gleason inferior a 8 y PSA inferior a 20 ng/ml¹⁴.

La mejora en las técnicas quirúrgicas y al mayor conocimiento anatómico, que permite intentar preservar las bandeletas neurovasculares, esta logrando la disminución en la aparición de los efectos secundarios más importantes como son la incontinencia y la disfunción eréctil²⁷².

Las complicaciones de la prostatectomía radical se reflejan a continuación^{14, 40, 54, 110, 132, 168, 247, 273}:



Grupo	N° Pacientes	PSA libre a 5 años	PSA libre a 10 años
Han et al ¹⁶ (J. Hopkins)	2.404	84 %	74 %
Zincke et al ²⁹⁴ (Mayo Clinic)	3.170	70 %	52 %
Trapasso et al ²⁵⁹ (UCLA)	601	69 %	47 %
Hull et al ¹¹⁹	1.000		75 %

A los 15 años el % de pacientes libre de enfermedad (PSA no detectable) era en la serie de Han⁹⁹ del 66% y en la de Zincke²⁹⁴ del 40%.

En el grupo de Han (J. Hopkins Hospital) la supervivencia actuarial libre de metástasis era a los 5, 10 y 15 años del 96, 90 y 82% respectivamente. Referida a la supervivencia general carcinoma-específica era a los 5, 10 y 15 años del 99, 96 y 91% respectivamente.

Krongrad et al¹⁴² en su serie clínica, encontraron la supervivencia cáncer específica a los 10 años entre el 75% y el 97% en los tumores bien o moderadamente diferenciados, siendo entre el 60% y el 86% en los pobremente diferenciados.

Lu Yao¹⁵¹ en 1997 analizo los datos de supervivencia de 59.876 pacientes con cáncer de próstata localizado y tratados con prostatectomía, radioterapia o vigilancia. La supervivencia cáncer-específica en los tratados con prostatectomía era a los 10 años del 94% en los casos con Gleason-score de 2 a 4, del 87% en los scores de 5 a 7 y del 67% en los scores 8 a 10.

Para poder determinar la eficacia del tratamiento elegido se precisan series de gran número de pacientes y un seguimiento a largo plazo para evaluar la mortalidad cáncer-específica²⁷⁴. Debido al hecho de la lenta evolución de la mayoría de los cánceres prostáticos localizados y a los frecuentes efectos secundarios de los tratamientos activos (prostatectomía o radioterapia), algunos

aleatorizado, comparando radioterapia frente a prostatectomía, fue publicado en 1982 por Paulson¹⁷⁷ (A), centrado en el fallo del tratamiento, pero en una época anterior a la introducción del PSA, por lo que recurrencias locales y fallos del tratamiento pudieron no ser detectados. Hay un estudio aleatorizado, todavía sin concluir, que compara la vigilancia, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia¹⁶⁶.

En conclusión, en el cáncer de próstata localizado no hay evidencia de buena calidad de los ensayos clínicos aleatorizados que demuestre que alguna de las opciones terapéuticas (prostatectomía, radioterapia o vigilancia expectante) sea mejor que las otras, recomendándose ofrecer tratamiento activo a aquellos pacientes con una expectativa de vida de al menos 10 años. Tampoco hay evidencia suficiente para afirmar que cualquiera de las opciones de intención curativas (prostatectomía o radioterapia) sea superior a la otra en cuanto a supervivencia global o supervivencia cáncer-específica aunque estudios observacionales (B) parecen indicar que la cirugía podría tener mejores resultados en cuanto a la supervivencia aunque suelen presentar mayor tasa de efectos secundarios como la incontinencia o la disfunción eréctil²¹³.

El seguimiento de los pacientes sometidos a prostatectomía radical tiene como objetivo detectar precozmente una recidiva con el fin de instaurar una segunda línea de tratamiento.

Tras la cirugía, la gran parte de las recurrencias detectadas por elevación del PSA se producen en los 5 primeros años. Sin embargo las recidivas a largo plazo no son infrecuentes y se estima que un 20% de las mismas ocurrirán pasados 5 años de la prostatectomía^{8, 198}.

La EAU (Asociación Europea de Urología) recomienda realizar tacto rectal, evaluación de síntomas y PSA a los 3, 6 y 12 meses de la prostatectomía, seguidamente controles semestrales durante 3 años y posteriormente anuales¹⁴. La NCCN³² recomienda controles semestrales los 5 primeros años y posteriormente anuales.

La presencia en estos controles de un nódulo en el tacto rectal o de una cifra de PSA > 0,2 ng/ml puede ser signo de progresión. Valores de PSA por encima de dicha cifra se asocian con frecuencia con enfermedad residual o enfermedad recurrente por lo que dos valores consecutivos de 0,2 ng/ml en el seguimiento de la prostatectomía se considera recurrencia tumoral^{14, 165, 198}. Para otros autores⁷ los pacientes con un valor de PSA > 0,4 ng/ml, tienen un 72% de posibilidades de progresar bioquímicamente frente al 40% de los pacientes con PSA < 0,2 ng/ml (A, para el uso de 0,4 como valor de corte). Sin embargo los distintos puntos de corte utilizados por los diferentes grupos dificultan la comparación entre distintos centros y la definición de progresión. La EAU, en sus guidelines del año 2003, no recomienda realizar ecografía transrectal y biopsia para detectar la recurrencia local, si ello no va a alterar el plan de tratamiento¹⁴. También se podrían omitir los estudios de imágenes para detección de metástasis en pacientes asintomáticos con niveles séricos de PSA inferiores a 30 ng/ml, aunque no existe evidencia respecto a esta afirmación¹⁴.

5.6 RECOMENDACIONES EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

GUÍA PARA EL MANEJO Y LA ELABORACIÓN DE INFORMES DE LAS BIOPSIAS DE PRÓSTATA

1. Biopsias de próstata por aguja.
2. Piezas de Resección Prostática Transuretral (RTU).
3. Piezas de adenomectomía /prostatectomía subtotal.
4. Piezas de Prostatectomía Radical.

1. BIOPSIAS DE PRÓSTATA POR AGUJA

■ A. INFORMACIÓN CLÍNICA (A RELLENAR POR EL URÓLOGO)

1. Identificación del paciente.

- a. Nombre.
- b. Número de historia clínica.
- c. Edad.

2. Médico responsable.

3. Fecha de realización.

4. Datos clínicos.

- a. Hallazgos relevantes: tacto rectal, PSA, ECO, MRI.
- b. Diagnóstico clínico (Ej: carcinoma).
- c. Tipo de aguja y número de biopsias de cada lóbulo*.
- d. Lugares de toma de la biopsia (ej, zona periférica, zona de transición, ápex, base).*

* No está estandarizado el número total de biopsias que debe realizarse de cada lóbulo. Al menos deben enviarse 3 biopsias de cada lóbulo. El tipo de aguja generalmente utilizado es 18G. Enviar al menos cada lóbulo en un envase diferente bien marcado²⁶⁵.

■ B. DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

1. Número de fragmentos, dimensiones y localización de los mismos si el cirujano lo indica. **

**Incluir al menos cada lóbulo en un casete.

Colocar cada biopsia estirada y separada de las otras, teñidas con eosina para que el técnico las visualice bien a la hora de hacer el bloque.

Alinear bien el bloque para evitar desgastar demasiado el material cuando se realiza nueva seriación. Cortar al menos dos niveles varias secciones²⁶⁵.

2. Si se toma tejido para la realización de **estudios especiales** ej: histoquímica, inmunohistoquímica (es útil realizar tinción de células basales en PIN, atrofia y adenosis)²⁶⁵, morfometría, análisis de DNA, citogenética.

■ C. DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Especificar cuántos fragmentos son útiles para diagnóstico (inadecuado, si no existen glándulas).

1. Si hay tumor.

- a. Cuantificación del tumor: número de fragmentos y proporción en porcentaje de tejido prostático afectado por el tumor.
- b. Score de Gleason con grado primario (el predominante) + secundario (el otro grado en menor proporción. Si hubiera 2 el más agresivo) Los patrones 4 ó 5 siempre se deben dar independientemente de su extensión.
- c. Invasión local de:
 - (1) grasa periprostática.
 - (2) vesículas seminales.
- d. Invasión perineural.
- e. Invasión vascular venosa/linfática (vaso pequeño o grande).

2. Otros hallazgos patológicos.

- a. Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN). El criterio único más fiable es prominente nucléolo en al menos 10% de las células displásicas luminales, su extensión y tipo (sólido, cribiforme, comedo). Pueden estar asociados a carcinoma o representar la extensión intraductal de un carcinoma de alto grado.
- b. Proliferaciones microglandulares sospechosas.
- c. Cambios relacionados con el tratamiento.
- d. Otros.

3. Resultados de las técnicas especiales.

4. Comentarios: correlación clínica, los resultados comparados con otras biopsias, etc.

■ D. DIAGNÓSTICO FINAL

- **Tipo histológico.**
- **Score de Gleason** con primario y secundario, **localización** con **número y porcentaje de fragmentos afectados por el tumor en cada lóbulo.** (Si el Score de Gleason es diferente en ambos lóbulos diagnosticarlo separadamente).

2. BIOPSIAS DE RESECCIÓN PROSTÁTICA TRANSURETRAL

■ A. INFORMACIÓN CLÍNICA (a rellenar por el urólogo)

1. Identificación del paciente.

- a. Nombre.
- b. Número de historia clínica.
- c. Edad.

2. Médico responsable.

3. Fecha de realización.

4. Datos clínicos relevantes.

- a. Historia clínica (ej obstrucción urinaria).
- b. Hallazgos relevantes (ej, tacto rectal, PSA, ECO, MRI).
- c. Diagnóstico clínico (ej, carcinoma).

- d. Procedimiento quirúrgico (RPTU).
- e. Hallazgos operatorios.

■ B. DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

1. Muestra.

- a. Peso.
- b. Características descriptivas.

2. Tejido que se debe incluir para estudio histológico.

- a. Todo el tejido sospechoso.
- b. Muestras de 12 gramos o menos, incluirlas enteras.
- c. Muestras de más de 12 grs, incluir al menos 12 grs (entre 6 y 8 casetes) y 1 casete por cada 5 grs adicionales^{88, 121, 3, 122*}.

Nota: Si se encuentra un cáncer no sospechado, que afecta al 5% o menos del tejido examinado, incluir todo el tejido.

**(Incluir 8 casetes inicialmente, con eso se identifican todos los T1b y el 90% de T1a. En < de 65 años incluir todo. Si hay T1b en los 8 casetes, no incluir más. Si hay un T1a, se puede incluir todo hasta un máximo de 16 casetes)⁶⁷.*

3. Si se toma tejido para estudios especiales.

■ C. DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

1. Tumor.

- a. Tipo histológico.
- b. Score de Gleason con grados primario y secundario.
- c. Cuantificación del tumor: número de focos tumorales y porcentaje de tejido afectado.
- d. Invasión Local.
 - (1) grasa periprostática.
 - (2) vesícula seminal.
- e. Invasión perineural.
- f. Invasión vascular venosa/linfática.

2. Otros hallazgos patológicos, si están presentes.

- a. Neoplasia intraepitelial de alto grado (PIN).
- b. Hiperplasia adenomatosa atípica.
- c. Cambios relacionados con el tratamiento.
- d. Otros.

3. Resultados de los estudios especiales.

4. Comentarios.

■ D. DIAGNÓSTICO FINAL

- **Tipo histológico.**
- **Score de Gleason** con grados primario y secundario.
- **Proporción** (porcentaje) de tejido afectado y el **número de focos** de tumor.
- **Estadificación** (pT).

3. PROSTATECTOMÍA SUBTOTAL / ADENOMECTOMÍA (SUPRABÙBICA O RETROBÙBICA)

■ A. INFORMACIÓN CLÍNICA (a rellenar por el urólogo)

1. Identificación del paciente.

- a. Nombre.
- b. Número de historia clínica.
- c. Edad.

2. Médico responsable.

3. Fecha de realización.

4. Datos clínicos relevantes.

- a. Historia clínica (ej obstrucción urinaria).
- b. Hallazgos relevantes (ej, masa palpable, PSA, ECO, MRI).
- c. Diagnóstico clínico (ej carcinoma).
- d. Procedimiento quirúrgico.
- e. Hallazgos operatorios.

■ B. DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

1. Muestra.

- a. Tejido/órgano.
- b. Fijado /fresco.
- c. Tamaño (3 dimensiones).
- d. Peso.
- e. Características descriptivas (ej, necrosis, hiperplasia nodular, etc).
- f. Orientación, si el cirujano lo indica.
- g. Identificación de márgenes, si el cirujano lo indica.

2. Tumor (si se identifica).

- a. Localización.
- b. Tamaño.
- c. Características descriptivas.
- d. Existencia de invasión.

3. Bloques que se incluyen para estudio histológico.

- a. Bloques representativos (8 casetes) tomando las zonas externas.
- b. En piezas de más de 30 gr; incluir un bloque más por cada 10 gr. más de tejido³.
- c. Áreas tumorales o sospechosas si las hay.

Nota: Si se encuentra un cáncer no sospechado, que afecta al 5% o menos del tejido examinado, incluir nuevos bloques.

4. Estudios especiales.

C. DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

1. Tumor.

- a. Tipo histológico.
- b. Score de Gleason con grados primario y secundario.
- c. Cuantificación del tumor.

- Tamaño en 2 o más dimensiones.
 - Proporción o porcentaje de tejido afectado por el tumor.
- d.** Invasión Local.

■ B. DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

1. Muestra.

- a. Órgano/ tejidos que incluye.
- b. Fijado en formol o fresco.
- c. Si la pieza está abierta o no.
- d. Si existen puntos de orientación marcados por el cirujano.
- e. Estructuras que incluye:
 - (1) próstata.
 - (2) vesículas seminales.
 - (3) segmentos de conductos deferentes.
 - (4) cuello vesical.
 - (5) uretra.
 - (6) otros.
- f. Tamaño (3 dimensiones).
- g. Peso.
- h. Si hay obstrucción uretral (parcial/completa).
- i. Características descriptivas (ej. necrosis, nódulos).
- j. Resultados de las biopsias intraoperatorias (si las hay).

2. Si se identifica tumor.

- a. Localización/es.
- b. Tamaño/s.
- c. Características descriptivas.
- d. Existencia de invasión local.

3. Ganglios linfáticos regionales.

- a. Localización.
- b. Número.

4. Número de bloques que se incluyen para estudio histológico y su procedencia*.

- a. Bloques del tumor.
- b. Bloques de otras localizaciones dentro de la próstata si no se identifica tumor.
- c. Bloques para determinar la extensión y la infiltración.
 - (1) cápsula prostática y tejidos periprostáticos cercanos al tumor y marcados con tinta china.
 - (2) vesículas seminales.
 - (3) tejido periprostático de la base de las vesículas seminales.
- d. Ápex.
- e. Margen del cuello vesical.
- f. Todos los ganglios linfáticos.
- g. Tejido del estudio intraoperatorio.
- h. Otros.

5. Tejido para estudios especiales (ej, inmunohistoquímicos eFTj I.106(.9(unohis9/3)/FI I Tf /Cs8 cs I



- 1) Se orienta la próstata, para lo cual la apoyaremos sobre la superficie rectal ó posterior.
- 2) Separamos primero el ápex y la base (cuello vesical) y los seccionamos transversalmente incluyendo todo el tejido identificando los bloques.
- 3) Se secciona perpendicularmente a la superficie posterior desde el ápex hasta la base, en lonchas paralelas de 3-5 mm. Posteriormente, de los cortes paralelos de 3-5mm se incluyen:
 - a) Las zonas tumorales si se ven, hasta los bordes quirúrgicos.
 - b) Si no se ve tumor, debe incluirse al menos la primera loncha entera por encima del ápex, junto con porciones posterolaterales y secciones anteriores de ambos lóbulos, siempre incluyendo los márgenes pintados. (Puede incluirse opcionalmente una loncha entera alternativamente indicando lateralidad y bordes anterior y posterior). Inclusión total del tejido, se puede hacer si la próstata es pequeña y no se ven microscópicamente zonas de tumor.
- 4) Las vesículas seminales se incluyen por separado.

■ C. DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

1. Tumor.

- a. Tipo histológico.
- b. Score de Gleason con grado primario y secundario.
- c. Localización/es.
- d. Extensión e invasión local.
 - (1) extensión extraprostática.
 - (2) afectación de vesículas seminales.

2. Márgenes (localización y extensión de márgenes afectados por el tumor).

3. Ganglios linfáticos regionales.

- a. Localización y número.
- b. Número de ganglios afectados por el tumor.
 - (1) Localización.

- **Localización, número de focos y tamaño de tumor**, al menos del mayor.
- **Márgenes quirúrgicos.**
- **Ganglios linfáticos.**
- **Estadio patológico de la TNM (2002).**

NOTAS ACLARATORIAS

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA^{282,84}

Adenocarcinoma (convencional) M81403.

Variantes especiales de adenocarcinomas y otros carcinomas.

Adenocarcinoma de grandes conductos prostáticos.

Adenocarcinoma mucinoso (coloide).

Carcinoma de células en anillo de sello.

Carcinoma adenoescamoso.

Carcinoma escamoso*.

Carcinoma basaloide y adenoide quístico*.

Carcinoma urotelial*.

Carcinoma de células pequeñas.

Carcinoma sarcomatoide.

Carcinoma linfopitelioma-like*.

Carcinoma indiferenciado.

* Este protocolo no se aplica a estos carcinomas.

GRADO DE GLEASON (PATRONES)

Grado 1 Acinis sueltos muy agrupados y separados.

Grado 2 Acinis sueltos dispuestos de forma más suelta y menos uniforme.

Grado 3 Acinis sueltos de tamaños variables, separados y patrones cribiforme o papilar.

Grado 4 Masas irregulares de acinis y epitelios fusionados, pueden tener células claras.

Grado 5 Carcinoma anaplásico.

SCORE DE GLEASON

El sistema de gradación de Gleason se recomienda para todos los tipos de biopsias de cáncer de próstata^{84, 83, 26, 248, 175}. El score de Gleason es la suma del patrón primario (el predominante) y el secundario (el segundo patrón más frecuente). Cuando no hay grado secundario, el patrón primario se dobla hasta lograr el score de Gleason. Se deben indicar el grado primario y el secundario junto al score de Gleason de la siguiente forma: Ej score de Gleason 7(3,4) o 7(3+4). En biopsias por aguja en las que haya más de 2 patrones y el peor no sea ni el dominante ni el secundario, se deben elegir el predominante y el de más alto grado para alcanzar el score. (ej, 60% grado 3, 30% grado 2, 10% grado 4 es evaluado como 3+4=7). Cuando hay múltiples fragmentos con diferentes grados y difieren los scores, se hace una aproximación del scores que debe ser reseñado en una nota.

En prostatectomías radicales, en los que se identifique más de un tumor separado, se deben individualizar los scores, o al menos el del tumor mayor. Por ejemplo, si hay un gran score 5 en la zona de transición y un pequeño score 7 en la zona periférica ambos scores o mejor el último se deben reseñar. Al menos debe haber indicación si hay patrón 4 para conseguir el score de Gleason 7.

EXTENSIÓN EXTRAPROSTÁTICA (EPE)

Es el término que se utiliza cuando hay tumor más allá de los límites de la glándula prostática. Tumor en o entremezclado con la grasa se considera EPE, también cuando el tumor afecta los espacios perineurales de los haces neurovasculares, incluso en ausencia de extensión grasa^{6,92}. En ciertas localizaciones, tales como cara anterior de la próstata y cuello vesical, donde hay poca grasa, EPE se considera cuando el tumor se extiende más allá del tejido glandular prostático normal. Conviene especificar la localización y el nº de bloques en los que hay EPE. Se pueden usar términos descriptivos como: unifocal, multifocal, extensa, en mm lineales, etc

MÁRGENES

Se debe pintar toda la superficie prostática para evaluar los márgenes quirúrgicos. Generalmente, se considera márgenes quirúrgicos “negativos” si el tumor no está presente en el margen pintado con tinta china, y como “positivo” si las células tumorales tocan el margen marcado con tinta china^{71,275,24}. Cuando el tumor está situado muy cerca, pero no contacta con la tinta, se considera como un margen negativo. Márgenes quirúrgicos positivos, no deben ser interpretados como extensión extraprostática. Si el margen quirúrgico es positivo, el patólogo debe explicitarlo, sin embargo este hallazgo no cambia el estadio patológico. Se debe indicar la localización y la extensión de la positividad del margen (ej, unifocal versus multifocal, número de bloques positivos, extensión lineal en mm).

ÁPEX Y CUELLO VESICAL

El ápex se debe examinar cuidadosamente porque es un lugar infrecuente de positividad de márgenes. En el ápex, el tumor está mezclado con fibras esqueléticas y no constituye extensión extraprostática^{71,275}. Los márgenes quirúrgicos apical y del cuello vesical se deben incluir totalmente seccionándolos perpendicularmente. La afectación microscópica de las fibras musculares del cuello vesical en las prostatectomías radicales no se deben clasificar como T4. El estadio T4 requiere afectación macroscópica del cuello vesical.

INVASIÓN PERINEURAL

La invasión perineural en las biopsias por aguja se ha asociado con un mayor riesgo de exten-

cinoma es un factor de riesgo significativo para encontrar carcinoma en biopsias posteriores^{28, 27}. El diagnóstico de PIN de alto grado en las piezas de prostatectomía radical es opcional.

CUANTIFICACIÓN DEL TUMOR

Hay muchos métodos de estimación de la cantidad de tumor en las biopsias de próstata^{68, 6, 25, 50, 180, 204, 206, 254, 245}. En las biopsias por aguja, el número y el porcentaje de cilindros afectados, la extensión lineal en mm, y el porcentaje o proporción del área de tejido afectado son los más usados. En RTUP, la proporción (porcentaje) de tejido afectado por carcinoma y el número de focos positivos es el más usado. En piezas de prostatectomía radical o subtotal, el porcentaje de tejido afectado por el tumor puede ser estimado “a ojo”. Además en estas piezas se debe medir al menos el nódulo dominante, en dos dimensiones e indicar el número de bloques afectados del total de bloques incluidos.

Se recomienda que al menos el porcentaje de tejido afectado por el tumor sea siempre incluido en el diagnóstico en todos los tipos de biopsias.

INVASIÓN LOCAL EN BIOPSIAS POR AGUJA

Ocasionalmente en las biopsias por aguja, la grasa periprostática está afectada por el tumor^{68, 6, 25}. Este hecho debe ser indicado en el diagnóstico ya que indica al menos un estadio pT3 del tumor; además si hay invasión de las vesículas seminales (tanto como hallazgo incidental, como en biopsia dirigida) debe diagnosticarse ya que significa al menos estadio pT3b. La invasión de la vesícula seminal es definida cuando hay invasión de la pared muscular^{68, 6, 25, 170} a veces, especialmente en biopsias por aguja es difícil distinguir entre vesícula seminal y tejido de tipo conducto deferente. Es importante no sobreinterpretar este tejido de conducto deferente como vesículas seminales. El epitelio del conducto deferente está rodeado por un tejido conjuntivo laxo con abundantes vasos, mientras que el epitelio de la vesícula seminal está rodeado por haces de músculo liso constituyendo la pared.

CLASIFICACIÓN TNM (EDICIÓN 2002)

Se recomienda el sistema internacional de estadificación TNM para el carcinoma de próstata de la manera siguiente^{91, 241}:

Por convenio, el término “T” se refiere al tumor primario que no ha sido tratado previamente. Con el símbolo “p” se hace referencia a la clasificación anatomopatológica de la TNM, en contraposición a la clasificación clínica, y está basada en el examen macro y microscópico. pT conlleva una resección del tumor primario o biopsia adecuada para evaluar la categoría más alta de pT. pN significa extirpación de ganglios linfáticos para validar la presencia de metástasis ganglionares. pM implica examen microscópico de metástasis a distancia. La clasificación clínica (cTNM) es realizada generalmente por el clínico antes del tratamiento durante la evaluación inicial del paciente o cuando no es posible realizar clasificación patológica.

La estadificación anatomopatológica se hace después de la resección quirúrgica y depende de la extensión de la enfermedad y de la resección completa o no del tumor. Si un tumor biopsiado no se ha resecado por cualquier razón (no ha sido factible técnicamente) y si el T más alto, N o M1 se pueden confirmar microscópicamente, los criterios para la clasificación patológica y la estadificación se cumplen, sin resecar totalmente el tumor.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA TNM (2002)

■ TUMOR PRIMARIO (PT)

pT2* Limitado a la próstata.

pT2a Unilateral, afectación de la mitad de un lóbulo o menos.

pT2b Unilateral, afectación de más de la mitad de un lóbulo pero no de ambos lóbulos.

pT2c Afectación bilateral.

pT3 Extensión extraprostática.

pT3a Extensión extraprostática.

pT3b Invasión de vesículas seminales.

pT4 Invasión de vejiga y/o recto.

* No hay clasificación anatomopatológica T1.

■ GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (PN)

pNX: No se pueden valorar.

pN0: No hay metástasis en ganglios regionales.

pN1: Metástasis en ganglios regionales.

Especificar número examinado y número afectado.

■ METÁSTASIS A DISTANCIA* (M)

MX No se pueden valorar metástasis a distancia.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Sin ganglios linfáticos regionales).

M1b Hueso/s.

M1c Otros órganos.

* Cuando hay metástasis en más de un órgano la categoría más avanzada que se usa es pM1c.

Estadios (TNM)		Grado		
Estadio I	T1a	N0	M0	G1
Estadio II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
	T1b	N0	M0	Cualquier G
	T1c	N0	M0	Cualquier G
	T1	N0	M0	Cualquier G
	T2	N0	M0	Cualquier G
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier G
Estadio IV	T4	N0	M0	Cualquier G
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

■ TNM (CASOS ESPECIALES)

Para la identificación de casos especiales de TNM o clasificación pTNM, se usan el sufijo “m” y los prefijos “y,” “r,” y “a”. Aunque no afectan al estadio, indican casos que necesitan ser separados para su análisis.

El sufijo “m” indica la presencia de múltiples tumores primarios en un solo sitio y se indica entre paréntesis: pT(m)NM.

El prefijo “y” indica aquellos casos en los que la clasificación se ha realizado durante o después de diferentes modalidades de tratamiento (ej., quimioterapia neoadyuvante, radioterapia o ambos). La categoría cTNM o pTNM se identifica por un prefijo “y”. El ycTNM o ypTNM indica la extensión del tumor en el momento del examen. La categoría “y” no implica una estimación del tumor antes del tratamiento con diferentes tipos de terapia (ej. antes del comienzo de la terapia neoadyuvante).

El prefijo “r” se usa para indicar la identificación de una recurrencia del tumor cuando se estadificó después de un intervalo documentado libre de enfermedad rTNM.

El prefijo “a” designa el estadio encontrado en la autopsia: aTNM.

■ DESCRIPCIONES ADICIONALES

Tumor Residual (R)

Tumor remanente en un paciente después del tratamiento con intención curativa (por ej. resección quirúrgica) se clasifica por el sistema conocido como Clasificación R.

RX no se puede valorar la presencia de tumor residual.

R0 No tumor residual.

R1 Tumor residual microscópico.

R2 Tumor residual macroscópico.

Para el cirujano, la clasificación R puede ser útil para indicar el estatus conocido o asumido después de la resección quirúrgica completa. Para el patólogo, la clasificación R es relevante porque implica evaluar el margen quirúrgico. Un tumor que afecta el margen quirúrgico, se asume que corresponde a tumor residual en el paciente y debe ser clasificado de acuerdo a los hallazgos macro y microscópicos de la pieza quirúrgica.

Invasión Vascular

Por convenio de la AJCC/UICC, invasión vascular (linfática o venosa) no afecta la categoría T indicando extensión local del tumor a menos que por definición se incluya dentro de una categoría T. En los casos restantes, la invasión linfática o venosa se codifica como sigue:

Invasión vascular linfática (L).

LX No se puede valorar la invasión vascular linfática.

L0 No hay invasión vascular linfática.

L1 Presencia de Invasión vascular linfática.

VI Invasión venosa microscópica.

5.7 RECOMENDACIONES EN TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

El tratamiento con radiaciones ionizantes y la cirugía continúan siendo las dos principales modalidades de tratamiento con intención radical de las enfermedades neoplásicas. Al contrario que el tratamiento sistémico con quimioterapia, la cirugía y la irradiación son dos tipos de tratamiento local. La indicación de un tratamiento radical con radioterapia depende de la sensibilidad de las células neoplásicas a la irradiación.

El objetivo de un tratamiento con radioterapia es administrar una dosis de radiación medida con precisión a un volumen tumoral previamente definido consiguiendo que los tejidos sanos circundantes reciban la mínima dosis posible de radiación. Con ello se pretende la erradicación tumoral, la mayor calidad de vida posible y la prolongación de la supervivencia con un costo razonable.

Existen dos grandes métodos de irradiación: la teleterapia y la braquiterapia. El tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia puede ser de las siguientes formas:

1. RADIOTERAPIA EXTERNA

Se administra utilizando Rayos X producidos por un acelerador lineal, que producen fotones de energía entre 4-25 MV. La penetración del haz de irradiación en los tejidos, es directamente proporcional a la energía del haz de fotones. La dosis máxima se deposita entre 1 y 6 cm por debajo de la piel.

La radioterapia externa en el cáncer de próstata localizado puede ser administrada mediante la técnica convencional y la radioterapia conformada tridimensional.

Radioterapia convencional: es la radioterapia externa planificada en dos dimensiones y tres o cuatro campos. La dosis de la radioterapia externa varía según los estadios: de 60 a 64 Gy para tumores T1a, de 65 a 70 Gy en tumores T1b-c y T2 y de 70 a 72 Gy para tumores T3^{32, 48, 103, 167, 183, 264, 293}. Con un fraccionamiento de 1.8 a 2.0 Gy.

Radioterapia conformada tridimensional: Es una técnica para moldear el volumen tumoral que se decide irradiar. El objetivo es delimitar el volumen blanco para dar alta dosis de radiación con mínima dosis en el tejido sano y órganos a riesgo. La razón para aumentar la dosis en el tumor es incrementar la probabilidad de control tumoral, este efecto se ha podido demostrar claramente en el cáncer de próstata^{79, 185} dosis mayores a 74 Gy aumentan la supervivencia libre de enfermedad química^{102, 216, 264}. El otro objetivo de la conformación de los volúmenes es disminuir al máximo la dosis entregada al tejido normal que rodea al tumor, lo que permite reducir las complicaciones agudas y crónicas^{57, 140, 148, 169, 194}.

Requiere equipos de megavoltaje, aceleradores lineales, para la administración de tratamiento, simulación con escáner y planificador computado tridimensional para programar el tratamiento.

2. BRAQUITERAPIA

Consiste en la inserción dentro del tumor de fuentes radiactivas, permite la administración de altas dosis de irradiación en la zona tumoral, y dado que la dosis disminuye de forma exponencial a medida que nos alejamos de la fuente radiactiva, la dosis administrada a tejido sano se minimiza. Los materiales radiactivos más utilizados para este tipo de aplicación son:

- Implantes temporales (Ir-192 en HDR).
- Implantes permanentes (Au-198, Pd-103, I-125, Y-169).

Indicaciones de la braquiterapia.

Braquiterapia exclusiva: casos de riesgo bajo T1-T2a N0 M0, Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 , volumen ≤ 60 cc.^{4, 44, 47, 172, 27}

Braquiterapia combinada con radioterapia externa: casos de riesgo intermedio T2b N0 M0, Gleason ≤ 7 , PSA $> 10 \leq 20$, volumen > 60 (231).

Criterios de exclusión:

- Obstrucción ureteral severa.
- Esperanza de vida < 5 años.
- Riesgo quirúrgico incompatible.

Contraindicaciones relativas:

- Alto riesgo de complicaciones: RTUP, diabetes grave, cirugía previa múltiple, radioterapia radical previa.
- Factores técnicos: glándula grande, ángulo púbico pequeño.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

RADIOTERAPIA RADICAL

En algunas situaciones clínicas, los resultados del tratamiento quirúrgico son superponibles a los resultados del tratamiento radioterápico. Un ejemplo típico de esta situación es el cáncer de próstata confinado a órgano^{57, 75, 125, 137, 152, 177, 196, 235, 249, 268, 208, 291}. Sin embargo no hay evidencia suficiente para concluir que una de las opciones con intención curativa, la cirugía o la radioterapia, es mejor que la otra a efectos de mejora en la supervivencia global o en la supervivencia específica por cáncer de próstata.

Los candidatos para radioterapia definitiva deben tener un diagnóstico patológico confirmado de cáncer que se limita clínicamente a la próstata o tejidos circundantes (estadios I, II y III)^{59, 63, 76, 77, 181, 184, 230, 235, 285}. La irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos que no este clínica o patológicamente comprometidos, no parecen mejorar la supervivencia general, o la supervivencia específica del cáncer de la próstata^{11, 12, 183, 193, 244} (A). Además, los pacientes que no son considerados buenos candidatos médicos para la prostatectomía radical pueden ser tratados con pocas complicaciones si se da atención cuidadosa a la técnica de la administración. Se retrasara la radioterapia 4 ó 6 semanas si se ha practicado RTU para reducir la incidencia de incontinencia^{232, 244}.

Dependiendo de la situación y estadio clínico, dicho tratamiento radical puede administrarse en forma de radioterapia externa o braquiterapia.

■ ESTADIO I Y II DE CÁNCER DE PRÓSTATA

- Radioterapia externa: Hay evidencia de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, que encuentran que la radioterapia externa conformada produce menos efectos secundarios que la radioterapia convencional^{102, 169, 194, 216}. (A). Hay también evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que muestra que mayores dosis de radioterapia están asociadas a mejoras en el control tumoral^{4, 19, 44, 47, 101, 105, 123, 154, 172, 191, 231, 264, 277, 288, 289} y en algunos casos, como el de los tumores Gleason de 8 a 10 con niveles de PSA superiores a 10 ng/ml, con una mejora en la supervivencia^{101, 154, 195, 264, 288}.

Dado que estudios observacionales han encontrado que la frecuencia de efectos secundarios aumenta con la dosis parece razonable limitar el uso de las dosis más altas a los pacientes con Gleason y PSA altos^{105, 289}.

- Braquiterapia: No existe evidencia que avale que la braquiterapia sea un tratamiento más eficaz que los actualmente más utilizados en nuestro medio, para pacientes con cáncer de próstata localizado^{52, 271} (C). Se está llevando a cabo en pacientes con tumores T1 o T2a, seleccionados cuidadosamente. Los resultados a corto plazo en estos pacientes son similares a aquellos de la prostatectomía radical o la radioterapia externa. Es necesario dar seguimiento a estos pacientes a largo plazo para poder medir la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento^{237, 250}.
- Pacientes con T2b: Se considerara el tratamiento hormonal adyuvante. Las pruebas de los ensayos clínicos aleatorios, en los que se ha comparado la radioterapia versus radiación con supresión prolongada del andrógeno ya han sido publicadas. El metanálisis encontró una diferencia en la tasa de supervivencia a 5 años que favorecía a la radioterapia más supresión continua del andrógeno en comparación a la radioterapia sola^{22, 143} (A).

■ ESTADIO III

La radioterapia externa es el tratamiento más apropiado para la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata en estadio III y series grandes respaldan su éxito en lograr el control de la enfermedad local y supervivencia libre de enfermedad^{160, 100, 182, 188}.

La terapia hormonal debería tenerse en cuenta conjuntamente con la radiación. Varios estudios prospectivos aleatorizados han investigado su utilidad en pacientes con enfermedad local avanzada^{116, 187, 190, 257} demostrando mejoría en la tasa de control local, en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global^{121, 89, 104, 116, 146, 187, 189, 190, 257, 283} (A).

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

A pesar de una clasificación meticulosa un porcentaje significativo de pacientes presentan tras la prostatectomía afectación de márgenes y/o vesículas seminales, esto implicaba radioterapia adyuvante en estos pacientes seleccionados. La combinación de radioterapia y cirugía incrementa el riesgo de incontinencia, no hay evidencia que la radioterapia incremente la supervivencia. Sin

embargo basados en los datos publicados esta indicación puede ser recomendada con la información del riesgo de incrementar la incontinencia^{58, 59, 63, 77, 78, 145, 160, 284}. La radioterapia tras cirugía reduce la tasa de recidivas locales²³⁰ pero no impacta en los datos de supervivencia^{12, 78, 145, 177} (C).

El papel de la radioterapia en la recidiva bioquímica tras cirugía, no está claro. Se puede encontrar respuestas (estudios en fase II) pero no hay evidencia de mejoría en la supervivencia^{133, 207}.

Tras la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica se valorará la RT externa si presenta afectación de la cápsula o invasión de las vesículas seminales y si persiste elevado el PSA más de tres semanas tras la cirugía^{82, 83}.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia es una forma de tratamiento paliativo muy efectiva tanto en la enfermedad avanzada como en la diseminada. Los tratamientos antiálgicos, descompresivos y preservadores de las estructuras óseas, tienen una gran efectividad en una amplia gama de circunstancias con una mínima morbilidad.

En las metástasis óseas múltiples osteoblásticas dolorosas puede controlarse el dolor con irradiación hemicorporal^{56, 119} o con braquiterapia metabólica (Sr-89)³³.

Radioterapia metabólica: utilizando isótopos radiactivos como el estroncio 89 por inyección intravenosa. El estroncio 89 está recomendado en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas refractario al tratamiento hormonal que presentan múltiples localizaciones dolorosas a ambos lados del diafragma, no controlado con analgesia convencional y no es posible utilizar radioterapia externa por las múltiples localizaciones dolorosas.

Requisitos:

- Diagnóstico de cáncer de próstata con metástasis óseas.
- Enfermedad refractaria al tratamiento hormonal.
- Dolor pobremente controlado con analgesia convencional.
- Metástasis óseas localizadas a ambos lados del diafragma.
- No evidencia de signos y/o síntomas de compresión medular.
- Adecuada reserva de médula ósea.
- Lesiones óseas dolorosas apreciables en la gammagrafía.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA RADIOTERAPIA

Dado que la irradiación es un tratamiento local, los efectos secundarios se limitan a los tejidos situados dentro del campo de tratamiento. En general, los efectos secundarios se clasifican en agudos (aquellos que se presentan durante la administración del tratamiento o en los tres primeros meses desde que finalizó el mismo), subagudos (entre los 3 y 6 meses) y crónicos (los que aparecen pasados los 6 meses). La correlación entre la toxicidad aguda y la aparición de efectos secundarios crónicos no es alta. Los efectos secundarios están directamente relacionados con el volumen de irradiación^{116, 140, 148, 169, 194, 219, 251, 291}.

■ 1. TOXICIDAD AGUDA

Esta relacionada con la irradiación temporal de la uretra, vejiga y recto.

5.8 RECOMENDACIONES EN TRATAMIENTO HORMONAL

La terapia de ablación androgénica sigue siendo la referencia terapéutica en el CaP en estadios avanzados^{144,200}, ya que la presencia de testosterona es esencial para la perpetuación del CaP¹⁵⁶.

La terapia hormonal está indicada, tanto en la enfermedad localmente avanzada, como en la enfermedad metastásica (standard), siendo además una opción en pacientes sintomáticos con CaP localizado no candidatos a tratamiento con intención curativa.

Las indicaciones tradicionales de la terapia hormonal incluyen: castración (quirúrgica o médica), estrógenos, agonistas LHRH y antiandrógenos.

■ CASTRACIÓN QUIRÚRGICA

La orquiectomía ha sido “*el gold standard*” para la supresión androgénica testicular²³³, ya que los testículos aportan el 95% de la testosterona plasmática. Puede realizarse de forma rápida, ambulatoria y con bajo coste, asociándose con una reducción inmediata de los niveles de testosterona en suero.

La extirpación quirúrgica testicular se ha visto desplazada actualmente por los análogos LHRH, debido al importante impacto psicológico que genera en el paciente, la orquiectomía quirúrgica.

■ ESTRÓGENOS

La estrogénoterapia fue la modalidad de tratamiento hormonal durante años, como alternativa a la castración quirúrgica en el CaP metastásico. Los estrógenos inhiben a nivel hipofisario la secreción de hormona luteinizante (LH), atribuyéndoseles también un efecto citotóxico directo sobre las células prostáticas.

Su empleo en el CaP ha perdido vigencia en la actualidad por los importantes efectos cardiovasculares secundarios que producen, debido al estado de hipercoagulabilidad, secundaria a la disminución de la síntesis de antitrombina III y un aumento del factor VII originado por el estrógeno oral a su llegada al hígado¹⁵³. Estos efectos secundarios son más frecuentes en pacientes mayores de 75 años, obesos y con antecedentes de patología cardiovascular.

Los estudios randomizados del VACURG^{34, 267}, del Leuprolide Study Group⁸⁰ y de la EORTC¹⁷⁹, compararon la toxicidad cardiovascular del dietilestilbestrol (DES) con otros tratamientos hormonales, siendo mayor la toxicidad en el grupo del DES frente a otras terapias no estrogénicas. Buscando minimizar los efectos cardiovasculares de los estrógenos, el Grupo Finés¹⁶², investigó la utilización por vía parenteral del poliestradiol-fosfato (PEP) frente a la orquiectomía, comparando la eficacia clínica y las complicaciones cardiovasculares en el tratamiento del CaP avanzado. Aunque el PEP parenteral se mostró tan eficiente como la orquiectomía, se constataron más efectos cardiovasculares indeseables en el grupo que recibió PEP.

Son necesarios nuevos estudios que permitan definir en el futuro el papel de los estrógenos en el tratamiento actual del CaP avanzado o metastásico¹²⁷.

■ AGONISTAS DE LA LHRH

Desde la década de los 70, se han convertido en una importante alternativa de tratamiento en pacientes con CaP, al carecer de toxicidad cardiovascular y ser fácilmente administrados como preparados de depósito. Producen una castración química al inhibir la síntesis de gonadotrofinas, consiguiendo efectos similares a los logrados con la orquiectomía quirúrgica, en cuanto a: supresión de testosterona, mejoría clínica, duración de la respuesta y supervivencia^{242, 260}.

■ ANTIANDRÓGENOS

Los primeros disponibles fueron el grupo de derivados **esteroideos**, con actividad glucocorticoidea y progestágena, representados por el *acetato de ciproterona*. Bloquean los receptores prostáticos periféricos y disminuyen la secreción de gonadotrofinas. Producen pérdida de libido, disfunción eréctil, ginecomastia, dolor mamario, molestias gastrointestinales, efectos cardiovasculares (5%) y hepatotoxicidad reversible^{117, 157}.

Posteriormente se comercializaron los antiandrógenos puros, **no esteroideos**, que actúan de forma exclusiva sobre los receptores periféricos prostáticos, disminuyendo la aparición de disfunción eréctil al carecer del efecto progestágeno del grupo esteroideo.

■ BLOQUEO ANDRÓGENICO MÁXIMO O COMPLETO (BAM O BAC)

La combinación de un antiandrógeno oral más análogo LHRH^{144, 200}, viene aplicándose, desde hace varios años, como terapia hormonal del CaP avanzado con el nombre de bloqueo androgénico máximo (BAM) o completo (BAC).

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

■ ORQUIECTOMÍA BILATERAL

Ventajas: no efectos secundarios de fármacos, ausencia de complicaciones cardiovasculares, rápido descenso de la testosterona sérica a niveles de castración (<10 ng / ml). Bajo coste.

Inconvenientes: gran impacto psicológico e irreversible, hechos que justifican la opción preferente por la supresión androgénica farmacológica^{10, 117, 153}, de la mayoría de los pacientes. Debido a la hipotestosteronemia: síntomas vasoactivos, ganancia de peso, labilidad emocional, ginecomastia, astenia, cambios cognitivos, pérdida de libido¹⁰.

No obstante, debe seguir siendo planteada en aquellos enfermos que deban someterse a privación androgénica⁴⁶.

■ ANÁLOGOS LHRH

Los resultados terapéuticos alcanzados con los análogos LHRH (Leuprolide, Goserelin, Buserelin) en CaP diseminado o localmente avanzado, proporcionan respuestas objetivas (RO) similares a la orquiectomía, siendo notablemente mejor la tolerancia y aceptación por los pacientes. Representan una alternativa y no una sustitución a la orquiectomía⁴⁶.

A fin de evitar el fenómeno de “*Flare up*”, por la elevación inicial de gonadotrofinas y testosterona, se debe administrar previamente durante 3 a 20 días, un antiandrógeno. En el año 2003 la FDA aprobó la comercialización del principio activo **abarelix**, un antagonista LHRH químicamente modificado, que se administra mediante inyección intramuscular, para esta indicación¹⁰.

Se ha realizado recientemente un metaanálisis¹⁰ (10 ensayos clínicos randomizados, 1.908 pacientes), para dilucidar el beneficio relativo de los análogos LHRH con orquiectomía, DES o la elección de DES u orquiectomía, no hallándose diferencias en la supervivencia, ni en el tiempo a la progresión (A).

En los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, el tratamiento precoz con análogos LHRH confiere una diferencia estadísticamente significativa, pero pequeña, con mejoría en la supervivencia y en el intervalo libre de progresión (B). Sin embargo, esos resultados se basan en estudios que no han seleccionado una cohorte de pacientes que progresaron tras tratamiento, en vigilancia o que eran metastásicos al inicio, aunque un pequeño subgrupo tenía metástasis ganglionares o a distancia. El tratamiento fue mejor coste-efectivo cuando se comenzó tras el inicio de los síntomas. Los pacientes podrían ser seguidos clínicamente y comenzar el tratamiento con análogos LHRH u orquiectomía una vez comiencen los síntomas de enfermedad localmente en progresión o metastásica.

■ ANTIANDRÓGENOS

Se ha demostrado que el acetato de ciproterona proporciona un tiempo a la progresión inferior a la goserelina en un ensayo fase III¹⁰.

Los datos publicados sobre la eficacia de la flutamida en régimen de monoterapia, no son concluyentes²²⁶.

La monoterapia con bicalutamida a dosis de 150 mgr^{126,261}, en pacientes con enfermedad no metastásica, se muestra igual de eficaz que la hormonoterapia tradicional en cuanto a supervivencia global o tiempo hasta la progresión de la enfermedad¹²⁶, proporcionando ventajas en la calidad de vida frente a la castración .

Los resultados de un metaanálisis^{10,229}, demuestran que la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos proporciona una supervivencia equivalente a la orquiectomía, con menor toxicidad, en relación sobre todo a la pérdida de libido y a la capacidad física (A). Mejora la calidad de vida y el riesgo de padecer osteoporosis respecto a la castración. Se puede considerar este tratamiento en monoterapia, en pacientes muy bien informados y que no deseen tener disfunción eréctil.

Los antiandrógenos esteroideos no deben ser administrados en monoterapia¹⁰.

No existen estudios que hayan comparado los diferentes antiandrógenos no esteroideos entre sí.

■ BLOQUEO ANDROGÉNICO MÁXIMO O COMPLETO (BAM O BAC)

Asociación de antiandrógeno puro y castración médica (análogo LHRH) o quirúrgica (orquiectomía). En la actualidad se considera también tratamiento de primera línea, aunque persiste la controversia acerca de si es o no el mejor de los tratamientos^{10,200}. Su eficacia, frente a otras opciones (orquiectomía, análogos LHRH), continúa debatiéndose.

Se han realizado diversos estudios para determinar si el BAM, es superior a la orquiectomía o análogos LHRH. El primer gran estudio fue realizado por el National Cancer Institute (INT-0036)⁴⁵, en el que sí se halló una mayor supervivencia global y tiempo a la progresión, en los pacientes tratados con BAM. Esta ventaja era aún mayor, en los pacientes con buen estado general y afectación metastásica mínima. Fue, sin embargo, cuestionado por la posibilidad de que hubiera existido una peor evolución clínica en los pacientes tratados sólo con análogos LHRH debido al fenómeno flare-up. Otro estudio que intentó aclarar esta misma cuestión fue realizado por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁶¹ en el que se encontraron los mismos resultados que en el estudio previo. Así mismo en el trabajo realizado por el grupo de estudio ANANDRON⁶², los resultados también confirmaron la superioridad del BAM, con mayor tiempo a la progresión, mayor supervivencia global, y además el descenso rápido de PSA y su normalización fueron predictivos de un mayor tiempo a la progresión y mayor supervivencia global.

Existen, sin embargo estudios, que contradicen los resultados de los trabajos expuestos anteriormente. El National Cancer Institute desarrolló un segundo estudio (INT 0105)⁶⁶ con un mejor diseño, de tal manera que se evitaba el fenómeno flare-up, y con el objetivo de detectar un 25% de incremento de supervivencia. En esta ocasión no se halló superioridad estadísticamente significativa para el BAM, en cuanto a tiempo a la progresión y supervivencia global. Además, de este estudio se obtuvieron resultados interesantes en cuanto al papel del PSA como marcador de la evolución de la respuesta, porque aunque era más frecuente la disminución del PSA, en el grupo tratado con BAM, esto no se correlacionaba con una mayor supervivencia en dichos pacientes. La calidad de vida de los pacientes tratados con BAM fue peor, en términos de mayor incidencia de alteraciones gastrointestinales, anemia, y alteración de las pruebas de función hepática. Existen además otros trabajos posteriores que tampoco han demostrado beneficio en la supervivencia con el empleo del BAM.

Con el propósito de aclarar definitivamente esta cuestión se realizaron varios metanálisis. Los datos han sido revisados recientemente por un grupo de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica¹⁰. Existen en la literatura tres meta-análisis^{200, 215, 224}, un amplio ensayo clínico⁶⁶ y un estudio según modelo de Markov¹⁸. El BAM proporciona un aumento en la supervivencia sobre la orquiectomía o la monoterapia con análogos LHRH, estadísticamente significativa, pero cuestionable. El beneficio parece limitarse a los pacientes tratados con antiandrógenos no esteroideos como parte del BAM, y parece que ocurre solamente a los 5 años de tratamiento. La reducción absoluta estimada de mortalidad global a 5 años es del 1 al 5%. Existe un incremento del riesgo de diarrea, dolor gastrointestinal, y alteraciones oftalmológicas inespecíficas. El BAM con análogos LHRH más antiandrógenos no esteroideos, se asocia con la mejor supervivencia ajustada a calidad de vida, seguida de la orquiectomía sólo. La orquiectomía más antiandrógeno no esteroideo, y la monoterapia con análogos LHRH tenían costes más altos, menor supervivencia y menor supervivencia ajustada a calidad de vida que la orquiectomía¹⁸. El BAM con análogos LHRH más antiandrógenos no esteroideos tienen la mejor supervivencia ajustada a calidad de vida, pero tienen un gran incremento notable en el coste.

T

ren que el tratamiento intermitente podría aumentar la duración de la andrógeno-dependencia en los CaP^{1,29}. Además, sería esperable una mejora en la calidad de vida de estos pacientes al cesar los efectos secundarios del tratamiento. Esta mejoría alcanzaría no solo a los sofocos y la disfunción eréctil, también a los riesgos de la osteoporosis, ginecomastia, debilidad y atrofia muscular; alteraciones del perfil lipídico y anemia²⁹². Se están realizando en la actualidad por parte de la EORTC y el National Cancer Institute of Canada grandes ensayos clínicos multicéntricos y randomizados, que comparan el tratamiento hormonal continuo frente a la supresión intermitente en el tratamiento del CaP avanzado y recurrente³⁶. Múltiples cuestiones permanecen todavía sin responder, no existiendo directrices claras en cuanto al seguimiento. Varios estudios en fase III, que evalúan la eficacia terapéutica del bloqueo androgénico intermitente, están por finalizar, por lo que hasta que no estén disponibles los resultados, dicha opción debe ser considerada como experimental^{138, 202, 280} (B).

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Respuestas objetivas (RO) en torno al 20%. Mediana de duración de respuesta 6 meses.

En algunos pacientes con progresión del tumor y en tratamiento previo con BAM, la **retirada del antiandrógeno** producía una mejoría objetiva y/o subjetiva, éste hecho se describió por primera vez en 1993 en pacientes en tratamiento con BAM a los que se le suprimió la Flutamida¹³⁵. Posteriormente se describió también con la retirada de otros antiandrógenos pasándose a denominar síndrome de retirada de antiandrógenos¹³⁶. La frecuencia de la respuesta osciló entre un 18% y un 80%^{218, 221}, comenzándose a producir de 4 a 8 semanas después de la retirada del antiandrógeno¹³⁶ y con una duración de la respuesta que variaba de 3,3 hasta 14,5 meses en el caso de la Flutamida y de 6 meses en el caso de la Bicalutamida^{218, 221}. Sin embargo no se ha demostrado que tenga efectividad sobre la supervivencia²³⁸, aunque pueda retrasar la progresión de la enfermedad.

CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORRESISTENTE

El CaP se ha considerado una neoplasia quimiorresistente, ya que el índice de respuestas de los fármacos ha sido alrededor del 15-20%. La mediana de supervivencia de los pacientes es de 30-40 semanas. No existe tratamiento standard de quimioterapia. No hay aumento en la supervivencia, pero sí del intervalo libre de progresión y mejora la calidad de vida. La valoración de respuesta al tratamiento es difícil, dado que habitualmente no existen lesiones medibles o evaluables, ya que con frecuencia las lesiones metastásicas son óseas y no aceptadas por la mayoría de los grupos para la valoración de la respuesta.

Se pueden emplear los siguientes fármacos:

- a. **Fosfato de estramustina:** asociación de mostaza nitrogenada y estradiol. Respuestas objetivas menores del 40%. Presenta sinergismo con alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, taxanos e inhibidores de los microtúbulos y sin resistencia cruzada con dichos fármacos. La toxicidad más frecuente es la gastrointestinal. Existen estudios asociando estramustina a vinblastina, y en uno de ellos hay un ligero incremento de la supervivencia con la asociación, frente a estramustina en monoterapia.
- b. **Mitoxantrone:** asociado a corticoides produce beneficio paliativo en un tercio de los pacientes y poca toxicidad, aunque no existe aumento de supervivencia¹³¹.
- c. **Taxanos:** Paclitaxel y docetaxel. Son los fármacos que en la actualidad están siendo más estudiados, en monoterapia o en asociación a estramustina. Con paclitaxel y estramustina se han conseguido reducciones del PSA del 50% hasta en el 50% de los pacientes, y supervivencia global de 69 semanas. Con docetaxel y estramustina también se han alcanzado reducciones del PSA del 50% hasta en el 80% de los pacientes, con mejoría de su situación funcional, respuestas objetivas en torno al 20-25%, y mediana de supervivencia de 22 meses en algún estudio.

Se acaban de publicar dos estudios randomizados que comparan docetaxel frente a mitoxantrone. En el primero de los estudios¹⁸⁶, se asocia docetaxel a estramustina y se compara con la asociación de mitoxantrone y prednisona. Se obtiene beneficio en la supervivencia (17.5 vs 15.6 meses) estadísticamente significativa. En el segundo de los estudios²⁵², se asocia docetaxel a prednisona y se compara a mitoxantrone asociado a prednisona resultando también mejor el tratamiento con docetaxel, con diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia (18.9 vs 16.5 meses) y calidad de vida.

- d. **Platinos:** fundamentalmente carboplatino, asociado a estramustina o taxanos. En un estudio, combinando estramustina, paclitaxel y carboplatino, se logró reducción del PSA superior el 50% en el 67 % de los pacientes, respuestas objetivas en el 45% (RC: 6%), con supervivencia global de 20 meses.

El paciente puede presentar síntomas derivados de las metástasis, ya incluso desde el inicio, en la fase de hormonodependencia del tumor. Puede por lo tanto precisar de otros tratamientos aparte de los expuestos previamente.

En el caso de existir metástasis óseas, son útiles los **bifosfonatos** para disminuir la posibilidad de fracturas patológicas, al prevenir la pérdida ósea y paliar el dolor (B).

El empleo de radiofármacos, ante dolores óseos que no responden al tratamiento farmacológico habitual, es otra opción a considerar.

7.9 CÁNCER DE PRÓSTATA RECURRENTE

El concepto de cáncer de próstata recurrente engloba a aquellos pacientes sometidos a tratamientos con intención curativa y que posteriormente, a lo largo del período de seguimiento, presentan signos de reaparición de la enfermedad, sea a nivel local, regional y/o a distancia. Quedan por tanto excluidos de ésta definición, aquellos tumores sometidos a terapias paliativas y que a lo largo de su evolución progresan localmente o a distancia.

La recaída bioquímica (RBQ)^{164, 165}, se suele definir como un aumento del nivel de PSA sérico, luego de un período de normalización, después de un tratamiento definitivo para el CaP localizado; suele ser el primer indicio de recidiva tumoral, apareciendo de forma aislada, sin otros hallazgos objetivos, siendo el criterio de valoración intermedio más utilizado para referir los resultados²²⁰. La RBQ ofrece la evidencia más precoz de recidiva o tumor residual, precediendo en ocasiones en años a la recidiva clínicamente detectable⁷⁴.

El nadir del PSA después de una prostatectomía radical, a partir del cual se considera RBQ, varía según la bibliografía. POUND¹⁹⁸ define la RBQ como un valor de PSA de al menos 0,2 ng/ml. Para AMLING⁷ los pacientes con un valor de PSA > 0,4 ng / ml, tienen el 72% de posibilidades de progresar bioquímicamente frente al 40% de los pacientes con PSA < 0,2 ng/ml. (II A, para el uso de 0,4 como valor de corte). La utilización de diferentes valores umbral dificulta la comparación entre distintos centros y la confirmación de la evolución de la RBQ.

La progresión después de la RBQ es lenta y habitualmente no requiere tratamientos agresivos¹⁹⁸.

A diferencia de lo que sucede después de la prostatectomía radical, donde el valor del PSA baja rápidamente, hasta ser indetectable, los valores de PSA después del tratamiento con radioterapia, bajan lentamente, llegando incluso a no alcanzar valores indetectables⁷⁴. Como, además, el tiempo de respuesta a la radioterapia es variable, es difícil la valoración del fallo del tratamiento, ya que la próstata queda *in situ* y el descenso del PSA depende de los efectos celulares de la radioterapia, además de no erradicar inmediatamente el tumor.

El valor mínimo del PSA y la velocidad de caída pueden variar con la modalidad y la dosis de irradiación⁵. En un intento de unificar criterios, la Asociación Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO)⁵, definió la RBQ tras radioterapia, como tres elevaciones consecutivas del nivel de PSA, a partir del valor mínimo, recomendando determinaciones del marcador, cada 3–4 meses durante los dos primeros años y cada seis meses posteriormente. No incluía el valor mínimo de PSA en la definición y no especificaba el intervalo de tiempo, entre los incrementos de PSA.

En la mayoría de las series, parece claro que la probabilidad de curación es superior para aquellos pacientes que alcanzan un nivel de PSA post-radioterapia < 1 ng/ml^{287, 290}.

■ TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA DESPUÉS DE PROSTATECTOMÍA RADICAL

No está definido, a partir de que nivel de PSA debe comenzarse el tratamiento. Ante valores de PSA \geq 0,4 ng /ml, algunos autores propugnan iniciar un tratamiento inmediato, frente a otros que prefieren esperar la aparición de síntomas unidos a la RBQ.

La selección del tratamiento después de una prostatectomía radical fallida, incluye:

- radioterapia externa.
- tratamiento hormonal.

El valor de la radioterapia después de la prostatectomía radical, continúa siendo cuestionado al no existir estudios randomizados y no haber, por tanto, evidencias concluyentes sobre su valor terapéutico (IV, C, para el uso de la radioterapia por RBQ postprostatectomía radical).

El verdadero valor de la hormonoterapia en pacientes con RBQ después de prostatectomía radical, también es desconocido. Sí existen estudios randomizados que demuestran que el bloqueo androgénico precoz es más beneficioso que el tardío^{159, 255}.





ADENOCARCINOMA

Es la variedad histopatológica más frecuente de cáncer prostático constituyendo el cáncer de próstata convencional.

ANÁLOGOS LHRH

Drogas que inhiben la secreción de andrógenos por los testículos (castración química).

ANDRÓGENOS

Hormonas responsables del desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas. La principal es la testosterona y juegan un rol fundamental en el desarrollo del crecimiento prostático benigno y del cáncer de próstata.

ANTIANDRÓGENO

Fármaco que bloquea la actividad de un andrógeno.

BENCHMARKING

Proceso continuado y analítico para medir de forma sistemática los procesos y actividades comparándolas con otras similares y reconocidas como excelentes.

BIOPSIA PROSTÁTICA

Procedimiento generalmente ambulatorio que consiste en la obtención de muestras de tejido prostático a través de pistolas de biopsia. Es el único test clínico que da el diagnóstico preciso e inobjetable de cáncer prostático.

BIFOSFONATOS

Fármacos utilizados en el tratamiento de las metástasis óseas.

BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO: BAC

Uso combinado de análogos LHRH y antiandrógenos.

BRAQUITERAPIA

Implante de semillas radioactivas en la próstata. Ver Radioterapia.

CALIDAD

Conjunto de características de un producto o servicio que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades implícitas y/o explícitas establecidas.

CAMPO

En Radioterapia, el área seleccionada para el tratamiento.

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD

Cualidades que deben cumplir los productos /servicios /procesos para ser capaces de satisfacer las necesidades de los clientes.

CISTITIS

Inflamación de la vejiga.

CLIENTE

Persona o unidad destinataria de un producto o servicio proporcionado por el suministrador.

ESPECIFICIDAD

Falta de reacción o negatividad de una prueba o test en ausencia de enfermedad. Nos informa sobre la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en el test o prueba diagnóstica.

ESPERA VIGILANTE

Monitorización del paciente con cáncer prostático en el que no se realiza ninguna modalidad terapéutica. Conocido internacionalmente como WW (WACHTFUL and WAITING).

ESTADIO

Clasificación de los tumores según su extensión definida por criterios internacionalmente aceptados.

ESTADIFICACIÓN

Estudio del grado de extensión de un tumor.

ESTÁNDARES

GINECOMASTIA

Aumento del tamaño y sensibilidad de las mamas. En pacientes con cáncer prostático se da en pacientes sometidos a terapia hormonal.

GLEASON (GRADO Y SCORE)

Es el método de gradación más utilizado en el cáncer de próstata.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Refleja el poder, tanto morfológico como funcional, de las células tumorales para formar las estructuras glandulares o acinares que componen habitualmente la próstata.

GRADO HISTOLÓGICO

Clasificación basada en el grado de diferenciación y proliferación de un tumor maligno.

GRAY

En Radioterapia unidad de Radiación absorbida.

HEMATURIA

Presencia de sangre en la orina.

HEMOSPERMIA

Presencia de sangre en el semen en el momento de la eyaculación.

HORMONOTERAPIA

Utilización de productos hormonales o análogos de los mismos para tratamiento del cáncer.

INCONTINENCIA URINARIA

Perdida involuntaria de orina.

INDICADOR

Es una medida cuantitativa para controlar y valorar la calidad de las actividades.

INTERVINIENTES O PARTICIPANTES EN EL PROCESO

Las personas que efectivamente ejecutan los pasos del proceso.

INVASIÓN PERINEURAL

Mecanismos de extensión del cáncer a través de los fascículos nerviosos.

MÁRGENES QUIRURGICOS

Son los bordes externos del órgano extirpado.

METÁSTASIS

Diseminación del cáncer fuera del órgano primitivo ya sea a áreas cercanas o distantes.

NÓDULO PALPABLE

Se refiere al hallazgo de nódulos en el examen de la glándula prostática durante el tacto rectal.

ORQUIECTOMÍA

Extirpación de los testículos.

PACIENTES CON ALTO RIESGO

Para cáncer prostático, son aquellos que presentan una o varias características de las siguientes: PSA elevado, presencia de un PIN (neoplasia intraepitelial) en la biopsia, pacientes de raza negra (afroamericanos), antecedentes familiares directos de cáncer prostático y tomadores indiscriminados de andrógenos.

PIN (NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA)

Proliferación epitelial anormal o atípica de las glándulas que forman la próstata. Sólo se diagnostica cuando es de alto grado. Su importancia como precursor y asociado al cáncer de próstata estriba en que es uno de los criterios para la repetición de nuevas biopsias con aguja en un paciente con sospecha de cáncer prostático.

PROCESO

Conjunto de tareas y la forma en que se realizan con el fin de satisfacer las necesidades de los clientes o destinatarios tanto internos como externos.

PROCESO OPERATIVO

Secuencia ordenada y repetitiva de actuaciones orientadas a generar un valor añadido sobre una entrada para obtener una salida determinada.

PROCESOS DE SOPORTE

Apoyan a los procesos operativos para que cumplan su misión.

PROCTITIS

Inflamación del recto.

PRODUCTO

Es lo que da o realiza una unidad para satisfacer las necesidades de un cliente.

PROSTATECTOMÍA RADICAL

Extirpación quirúrgica de la glándula prostática que debe incluir también las vesículas seminales.

PROTOCOLO

Conjunto de recomendaciones que, habitualmente hacen referencia a la indicación, el diagnóstico, el tratamiento, y el seguimiento, cuyo objetivo es asegurar la calidad del proceso clínico y de los resultados.

PROVEEDORES

Las personas (funciones u organización), que proporcionan las entradas al proceso.

PSA (ANTÍGENO PROSTATESPECÍFICO)

Gliocoproteína producida en el epitelio prostático.

RADIOTERAPIA

Tratamiento del cáncer de próstata usando la radiación de alta energía. Puede provenir desde un haz externo o bien con el implante de semillas radioactivas dentro de la próstata (braquiterapia).

RANDOMIZAR-ALEATORIZAR

Aplicar el procedimiento de asignación al azar de los participantes de un estudio en los diferentes grupos.

RECURSOS

Conjunto de personas, materiales y financiación necesarios para realizar un proceso.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Utilización de señales emitidas por moléculas situadas en un campo magnético para visualizar tejidos del organismo.

SALIDAS (OUTPUTS)

Producto tangible o servicio intangible creado por el proceso y que es entregado al cliente (interno/externo).

SALIDAS DEL PROCESO

Productos y /o servicios que figuran en la definición funcional como objetivos del proceso.

SCREENING

Es el examen de personas, aparentemente sanas, para separarlos en grupos con alta y con baja probabilidad de tener cáncer prostático. Se refiere a la detección de esa enfermedad determinada en la población general sana.

SENSIBILIDAD

Capacidad que tiene un test o prueba para dar positivo en presencia de enfermedad. Nos informa sobre la probabilidad de que un sujeto enfermo de un resultado positivo en la prueba.

SUBPROCESO

Los pasos más detallados de los que se compone cada uno de los pasos de un proceso.

TACTO RECTAL

Palpación de la próstata a través del recto.

TESTOSTERONA

Hormona sexual masculina producida principalmente en los testículos.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Tratamiento administrado antes del tratamiento definitivo para mejorar resultados de este último.

TRATAMIENTO DE RESCATE

Tratamiento realizado para intentar rescatar a un paciente tras un fracaso terapéutico previo.

TRATAMIENTO HORMONAL

Ver HORMONOTERAPIA.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Medicación, tratamiento o cuidado que alivia temporalmente los síntomas, pero no cura la enfermedad.

TRATAMIENTO RADICAL

Tratamiento dado con finalidad curativa. En cáncer de próstata se refiere a la Cirugía (prostatectomía) o la Radioterapia en cualquiera de sus variedades (externa o braquiterapia).

UNIDADES DE SOPORTE

Departamentos responsables de los procesos de soporte.

VESÍCULAS SEMINALES

Sáculos situados por encima de la próstata y que almacenan el semen.

VÍA CLÍNICA

Planes asistenciales para procesos de curso clínico habitualmente predecibles, en las que se detallan secuencialmente las actividades clínicas y otras relacionadas, así como las responsabilidades de los profesionales en cada una de dichas actividades.

7 ABREVIATURAS



ABREVIATURAS UTILIZADAS

A.C.S

Asociación Americana del Cáncer.

A.E.

Atención Especializada.

A.P.

Atención Primaria.

ASTRO

Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología.

A.U.A.

Asociación Americana de Urología.

CaP

Cáncer de próstata.

CIE-O

Clasificación internacional de enfermedades para oncología.

C.S.

Centro de salud.

EAU

Asociación Europea de Urología.

EPE

Extensión extraprostática.

ETR

Ecografía transrectal.

Ha.Ca.

Historia clínica.

HBP

Hipertrofia prostática benigna.

HDR

Braquiterapia de alta tasa.

NCCN

National comprehensive cancer network.

PET

Tomografía por emisión de positrones.

PIN

Neoplasia intraepitelial prostática.

PR

Prostatectomía radical.

PSA

Antígeno prostático específico.

RBQ

Recidiva bioquímica.

RNM

Resonancia nuclear magnética.

RO

Respuesta objetiva.

RTU

8 BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

I. AKAKURA K., BRUCHOVSKY N., GOLDENBERG S.L., ET AL.

16. BABAIAN J.R. *The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5 and 4 ng/ml. Relation to biopsy strategy.* J. Urol. 2000, 165: 806.
17. BASTACKY S.I., WALSH P.C., EPSTEIN J.I. *Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate.* Am J. Surg Pathol. 1993;17:336.
18. BAYOUMI A.M., BROWN A.D., GARBER A.M. *Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer.* J. Ntl. Cancer Inst. 92: 1731-1739, 2000.
19. BEY P, CARRIE C., BECKENDORF V., GINESTET C., ALETTI P., MADELIS G., ET AL. *Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer-preliminary results.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;48:513-7.
20. BLUTE M.L., BOSTWICK D.G., SEAY T.M., ET AL. *Pathologic classification of prostate carcinoma: impact of margin status.* Cancer. 1998;82:902-908.
21. BOLLA M., COLLETTE L., BLANK L., ET AL. *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial.* Lancet 360 (9327): 103-6, 2002.
22. BOLLA M., GONZÁLEZ D., WARDE P., DUBOIS J.B., MIRIMANOFF R.O., STORRNE G., ET AL. *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin.* N. Engl. J. Med. 1997;337:295-300.
23. BORBOROGLU P., COMER S., RIFFENBURGH R.. *Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies.* J. Urol. 2000. 163 (1): 158-162.
24. BOSTWICK D.G., MONTIRONI R. *Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance.* Virch Arch. 1997;430:1-16.
25. BOSTWICK D.G. *Evaluating prostate needle biopsy: therapeutic and prognostic importance.* CA. Cancer J. Clin. 1997;47:297-319.
26. BOSTWICK D.G. *Gleason grading of prostate needle biopsy specimens.* J. Urol. 1997;158:319-324.

34. BYAR D.P, CORLE D.K. *Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies*. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1988; 7: 165-170.
35. CALVO CEBRIÁN, A., MONGE ROPERO, N. Y GÓMEZ MORENO, R. *Abordaje actual de la detección precoz del cáncer de próstata*. Jano 9-15 abril 2004 Vol. LXVI N° 1516: 36-38.
36. CARROLL PR., ALTWEIN J, BRAWLEY O., ET AL. *Tratamiento del cáncer de próstata diseminado*. In Prostate Cancer: Denis L, Bartsch G., Khoury S., Murai M., Partin A. 3rd International Consultation on Prostate Cancer, París 2003.
37. CASANOVA RAMÓN-BORJA, J.L. Y SOLSONA NARBÓN, E. *Cáncer de próstata*. *Medicine Abril 1999*; 7(117) 5460-5467.
38. CASANOVA RAMÓN-BORJA, J. L. Y SOLSONA NARBÓN, E. *Protocolo diagnóstico y estadiaje del cáncer de próstata*. *Medicine Abril 1999*; 7(117) 5494-5497.
39. CATALONA W.Y COL.: *Screening for prostate cancer in high risk populations*. *J. Urol* 2002, 168: 1980.
40. CATALONA W.J., CARVAHAL G.F., MAGER D.E., ET AL. *Potency, continence and complications rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies*. *J. Urol*. 1999;162:433-438.
41. CATALONA W.J., RICHIE J.P., AHMANN F.R., ET AL. *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6.630 men*. *J. Urol*. 1994;151:1283-1290.
42. CATALONA Y COL. *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 and 4 ng/ml and benign prostate examination*. *JAMA* 1997. 277: 1452.
43. CHANG J., SHINOHARA K., PRESTI J. *Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection*. *J. Urol*. 1998. 160: 2111-14.
44. CONSEIL D'EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ DU QUÉBEC. *Brachytherapy and prostate cancer*. (CETS 99-5 RE). Montreal: CETS,2000.
45. CRAWFORD E.D. ET AL. *A controlled trial of Leuprolide with and without flutamida in prostate carcinoma*. *New Engl. J. Med*. 1989;321:419.
46. CRAWFORD E.D., FOURCADE R.O., IVERSEN P., Members of Committee. *Management of newly diagnosed metastatic prostate cancer*: MURPHY G., DENIS L., CHATELEIN C., GRIFFITHS K., KHORRY S., COCKETT A.T. (EDS.) *Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer*. Monaco: SCI, 1997; 267-309.
47. CROOK J., LUKKA H., KLOTZ L., BESTIC N., JOHNTON M., GENITOURINARY Cancer Disease Group of the Cancer Ontario Practice Guidelines. *Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer*. *CMAJ* 2001, 164:975-981.
48. CROOK J.M., BAHADUR Y.A., BOCIEK R.G., PERRY G.A., ROBERTSON S.J., ESCHE BA. *Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen*. *Cancer* 1997;79:328-36.
49. CROOK J.M., PERRY G.A., ROBERTSON S., ET AL. *Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: Results for 226 patients*. *Urology* 1995; 45: 624-32.
50. CUPP M.R., BOSTWICK D.G., MYERS

51. D'AMICO A.V., WHITTINGTON R., MALKOWICZ S.B., ET AL. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11): 969-974.
52. D'AMICO A.V., COLEMAN C.N. *Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out.* *J. Clin. Oncol.* 14 (1): 304-15, 1996.
53. D'AMICO A.V., DESJARDIN A., CHUNG A., CHEN M.H., SCHULTZ D., WHITTINGTON R., ET AL. *Assessment of outcome prediction models for patients with localized prostate carcinoma managed with radical prostatectomy or external beam radiation therapy.* *Cancer* 1998;82:1887-96.
54. DAVIDSON P.J., VAN DEN OUDEN D., SCHROEDER .F.H. *Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity.* *Eur Urol* 1996;29:168-173.
55. DAWSON N.A., CONAWAY M., HALABI S., ET AL. *A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181.* *Cancer* 2000;88:825-834
56. DEARNALEY D.P., BAYLEY R.J., A'HERN R.P., GADD J., ZIVANOVIC M.M., LEWINGTON V.J. *Palliation of bone metastases in prostate cancer: Hemibody irradiation or strontium-89?* *Clín. Oncol.* (1992) 4:301-7.
57. DEARNALEY D.P., KHOO V.S., NORMAN A.R. *Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial.* *Lancet* 1999; 353: 267-272.
58. DEARNALEY D.P. *Radiotherapy for prostate cancer: the changing scene.* *Clin. Oncol.* (1995) 7 (3):147-50.
59. DEARNALEY D.P. *Radiotherapy of prostate cancer: established results and new developments.* *Semin. Surg. Oncol.* (1995) 11:50-59.
60. DEL REGATO J.A., TRAILINS A.H., PITTMAN D.D. *Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study.* *Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys* 26 (2):197-201,1993.
61. DENIS L.J. ET AL. *Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853.* *Eur. Urol.* 1998; 33: 144.
62. DIJKMAN G.A. ET AL. *Long-term efficacy and safety of Nilutamida plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group.* *J. Urol.* 1997;158-160.
63. DUNCAN W., ET AL. *Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985).* *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1990) 26(2): 203-210.
64. DVAJAN B., RAVERY V., ZLOTTA A. *Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?* *J. Urol.* 2001; 166 (5): 1679-83.
65. EGAN A.J.M., BOSTWICK D.G. *Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis.* *Am J. Surg. Pathol.* 1998;21:1496-1500.
66. EISENBERGER M.A. ET AL. *Bilateral orchiectomy with or without flutamida for metastatic prostate cancer.* *N. Engl. J. Med.* 1998;39:1036.

67. EPSTEIN J.I. AND YANG X.J. *Needle biopsy technique, tissue sampling, and processing of needle biopsy and transurethral resection specimens. In Prostate Biopsy Interpretation.* Third edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002.
68. EPSTEIN J.I., SAUVAGEOT J. *Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression.* J Urol. 1997;157:241-243.
69. EPSTEIN J.I., WALSH P.C., BRENDLER C.B. *Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C).* J. Urol. 1994; 152: 1721-9.
70. EPSTEIN J.I. *The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens.* Cancer. 1996;78:350-356.
71. EPSTEIN J.I. *The evaluation of radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic implications.* Pathol Annu. 1991;26:159-210.
72. ESKEW L., BASRE R., MCCULLOUGH D. *Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate.* J. Urol. 1997; 157:199-203.
73. FANG M. AND CARTER W. *PSA velocity for assessing cancer risk in men with PSA levels between 2 and 4 ng/ml.* Urology 2002. 59: 889.
74. FERGUSON J.K., OESTERLING J.E. *Patient evaluation if prostate-specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation therapy.* Urol. Clin. North. Am. 1994; 21: 677-85.
75. FLERNING C., WASSON J.H., ALBERTSEN P.C., BARRY M.J., WENNINGER J.E. *A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team.* JAMA 1993;269:2650-8.
76. FOWLER F.J., BARRY M.J., LU-YAO G., WASSON J.H., BIN, L. *Outcome of external-beam radiotherapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology and end results areas.* J. Clin. Oncol. (1996) 14:2258-2265.
77. FREEDMAN G.M., HANION A.L., LEE W.R., HANKS G.E. *Young patients with prostate cancer have an outcome justifying their treatment with external beam radiation.* Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. (1996) 35:243-50.
78. FREEMAN J.A., LIESKOVSKY G., COOK D.W., ET AL. *Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C (PcNO) prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings.* J. Urol. 149 (5): 1029-34, 1993.
79. FUKUNAGA-JOHNSON N., SANDLER H.M., MCLAUGHLIN P.W. ET AL. *Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 38: 311-317.
80. GARNICK M.B., GLODE L.M. FOR THE LEUPROLIDE STUDY GROUP. *Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer.* N. Engl. J. Med. 1986; 311: 1281-1286.
81. GEIST R.W. *Reference range for prostate-specific antigen level after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate.* Urology 1995; 45: 1016-21.
82. *Gestión de Procesos. Número monográfico. Revista de Calidad Asistencial. Junio 1999. Volumen 14. Número 4.*
83. GLEASON D.F. *Histologic grading of prostate cancer: a perspective.* Hum Pathol. 1992; 23: 273-279.

84. GLEASON D.R., MELLINGER G.T., THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP. *Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.* J Urol. 1974;111:58-64.
85. GLEAVE M.E., COUPLAND D., DRACHENBERG D., ET AL. *Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer.* Urology 1996; 47: 708-12.
86. GORE J.L., SHARIAT S., MILES B. *Optimal combination of sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer.* J. Urol. 2001. 164 (5): 1554-59.
87. GRAEFEN M., HAMMERER P., MICHL U.ETD.,

101. HANKS G.E., HANLON A., PINOVER V.V.H., HORWITZ E.M., PRICE R.A., SCHULTHEISS T. *Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;46:823-32.
102. HANKS G.E., HANLON A.L., SCHULTHEISS T.E., PINOVER V.V.H., MOVSAS B., EPSTEIN B.E., ET AL. *Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998;41:501-10.
103. HANKS G.E., LEE W.R., SCHULTHEISS T.E. *Clinical and biochemical evidence of control of prostate cancer at 5 years after external beam radiation.* J. Urol. 1995; 154: 456-9.
104. HANKS G.E., PAJAK T.F., PORTER A., ET AL. *Phase III Trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02.* J. Clin. Oncol. 21: 3972-78,2003.
105. HANKS G.E., SCHULTHEISS T.E., HANLON A.L., HUNT M., LEE W.R., EPSTEIN B.E. ET AL. *Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997;37:543-50.
106. HANLON A.L., PINOVER W.H., HORWITZ E.M. ET AL. *Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 50: 845-9.
107. HANLON A.L., SCHULTHEISS T.E., HUNT M.A. ET AL. *Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38 (1): 59-63, 1997.
108. HARRIS K.A., SMALL E.J. *Secondary hormonal manipulation of prostate cancer.* Curr. Urol. Rep. 2001;2:224-230.
109. HARRIS R.P., LOHR K.N. *Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann. Intern. Med. 2002; 137: 917-929.
110. HAUTMANN R.E., SAUTER T.W., WENDEROTH U.K. *Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases.* Urology 1994;43:47-51.
111. HODGE K.K., MCNEAL J.E., TERRIS M.K. STAMEY T.A. *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.* J. Urol. 1989; 142 (1): 71-4.
112. HOLMBERG L., BILL-AXELSON A., HELGESEN F. ET AL. *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.* N. Engl. J. Med. 2002; 347:781-789.
113. HOLMES G.F., WALSH P.C., POUND C.R., EPSTEIN J.I. *Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy.* Urology. 1999; 53:752-756.
114. HONLER M., RITTER M.A., BRINKMAN R., ET AL. *Sequeale of definitive radiation therapy for prostate cancer localized to the pelvis.* Urology 44: 876-882, 1994.
115. HORWITZ E., ZIAJA E., VICINI F. ET AL. *Assessing the variability of outcome for patients with localized prostate irradiation using different definitions of biochemical failure.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 32: 228 (suppl, abstr).
116. HORWITZ E.M., WINTER K., HANKS G.E., ET AL. *Subset analysis of RTOG 85-31 and 36-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49 (4): 947-56, 2001.

117. HUGUET J. ET AL. *Control endocrino del cáncer prostático. Manejo del cáncer de próstata diseminado*. En: L. Resel, L. Moreno. Tratado de Oncología Urológica. Ed Sanidad y Ediciones 2003: 889-900.
118. HULAND H. *Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2)*. In: *Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer*. Murphy G., Denis L., Chatelain C., Griffiths K., Khoury S., Cockett A.T. (eds). Scientific Communication International Ltd., Jersey, Channel Islands, 1997.
119. HULL G.W., RABBANI .F, ABBAS F. ET AL. *Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients*. J. Urol. 2002; 167:528-534.
120. HUMPHREY P.A., VOLLMER R.T. *Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues*. Mod Pathol. 1997; 10:326-333.
121. HUMPHREY P.A., WALTHER P.J. *Adenocarcinoma of the prostate, I: simple sampling considerations*. Am J. Clin. Pathol. 1993; 99:746-759.
122. ICZKOWSKI K.A., BOSTWICK D.G. *Sampling, submission, and report format for multiple prostate biopsies. A 1999 survey*. Urology 2000; 44:568-571.
123. INCROCCI L., KOPER P.C., HOP W.C.. *Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 2001; 51: 1190-5.
124. ITO K., SCHRÖDER F.H. *Informed consent for prostate-specific antigen-based screening—European view*. Urology 2003; 61: 20-2.
125. IVERSEN P., MADSEN P.O., CORLE D.K. *Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate: twenty-three years follow-up of a prospective randomized study*. Scand J. Urol Nephrol 1995; 172 (suppl): 65-72.
126. IVERSEN P., TYRRELL C.J., KAISARY A.V., ET AL. *Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years follow-up*. J. Urol. 2000; 164: 1579-1582.
127. IVERSEN P. *Orchidectomy and estrogen therapy revisited*. Eur. Urol. 1998; 34: 7–11.
128. JOYCE R., FENTON M.A., RODE P., ET AL. *High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy*. J. Urol. 1998; 159: 149-153.
129. JUNTA DE ANDALUCÍA. *Guía de Diseño y Mejora Continua de Procesos Asistenciales*. Sevilla: Consejería de Salud; 2001.
130. JUNTA DE ANDALUCÍA. *Proceso asistencial integrado: Hipertrofia benigna de próstata. Cáncer de próstata*. Sevilla. Consejería de Salud; 2002.
131. KANTOFF ET AL. *Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone refractory prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 9182 study*. J. Clin. Oncol. 1999; 17:2506-2513.
132. KAO T.C., CRUESS D.F., GARNER D., ET AL. *Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy*. J. Urol. 2000; 163:870-871.
133. KATZ M.S., ZELESKY M.J., VENKATRAMAN E.S., AMANDA Z.F. ET AL. *Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer*. J. Clin. Oncol. 21: 483-89, 2003.

134. KAVADI V.S., ZAGARS G.K., POLLACK A. *Serum prostate specific antigen after radiation therapy*

150. LOPRINZI C.L., MICHALAK J.C., QUELLA S.K., ET AL. *Megestrol acetate for the prevention of hot flashes*. N. Engl. J. Med. 1994;331:347-352.
151. LU YAO G., YAO S. *Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer*. Lancet 1997;349:906-910.
152. MADSEN P., PEDER H., GASSER T.C., CORLE D.K.. *Treatment of localized prostate cancer. Radical prostatectomy versus placebo. A 15 year follow-up*. Scand J. Urol. Nephrol. 1988; 110: 95-100.
153. MAGANTO PAVÓN E. TRATAMIENTO HORMONAL. EN: J. A. TORRES MATEOS. *Monografías Clínicas en Oncología. Cáncer de Próstata*. Ed. Doyma 1990: 83
154. MAGRINI S.M., CELLAI E., PERTICI M., ROSSI F., PONTICELLI P., ODANTINI R., ET AL. *Radical radiotherapy of localised prostate cancer: the relationship between radiation dose and survival*. Cancer Radiother 1998;2:351-8.
155. MATLAGA BR., ESKEW AND MCCULLOUGH D.L. *Prostate biopsy: indications and technique*. J. Urol. 2003;169:12-19.
156. MCCONELL J.D. *Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer*. Urol. Clin. Noth Am. 1991; 18. 1-13.
157. MCLEOD D.G., VOGELAND N.J. *Initial management of metastatic prostate cancer*. En: *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Edited by: N.J. Vogeland, Pt. Scardino, W.V. Siple, D.S. Coffey. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, p. 824-837, 2000.
158. MEMMELAAR J., MILLIN T. *Total prostatovesiculectomy; retropubic approach*. J. Urol. 1949; 62:340-348.
159. MESSING E., MANOLA J., WILDING G. ET AL. *Immediate hormonal therapy vs observation for node positive prostate cancer following radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy: a randomized Phase III Eastern Cooperative Oncology Group Inter Group trial*. J Urol. 1999;161 (suppl): 175 (A673).
160. METTIN C. *Changes in the pattern of prostate cancer care in the United States: results of the American College of Surgeons Commission On Cancer Studies, 1974-1993*. Prostate (1997) 32(3):221-6.
161. MICHALSKI J.M., WINTER K., PURDY J.A., WILDER R., PÉREZ C.A., ROACH M. ET AL. *Update of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 [abstract]*. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;48:228.
162. MIKKOLA A.K., RUUTU M.L., ARO J.L., RANNIKKO S.A., SALO J.O. *Parenteral polyestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national prospective prostatic cancer study*. Finnprostate Group. Br. J. Urol. 1998; 82: 63-68.
163. MOLINA, R., FILELLA, X. Y BALLESTA, A. M. *El antígeno prostático específico en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata*. Medicina Integral. Vol. 36. Núm. 6. Octubre 2000 15-17.
164. MOUL J.W. *Rising PSA after local therapy failure: immediate vs deferred treatment*. Oncology (Huntington). 1999; 13: 985-90.
165. MOUL J.W. *Prostate specific antigen only progression of prostate cancer*. J Urol. 2000;163: 1632-1642.
166. *MRC Working party on prostate cancer total prostatectomy, radiotherapy or no immediate treatment for early prostate cancer. A randomized trial (Pro 6)* Cambridge M.C.R. Cancer Trials Office, 1994.

167. MUI J., CATTON C., WARDE P., GOSPODAROWICZ M., PANZARELLA .T, CATTON .P, ET AL. *Prognosis and outcome for localized prostate cancer after irradiation using clinical and biochemical endpoints [abstract]*. *Clín. Invest. Med.* 1998; Supplement:S95.
168. MURPHY G.P., METTLIN C., MENCK H., ET AL. *National patterns of prostate cancer treatment by*
r

183. PÉREZ C.A., LEE H.K., GEORGIU A, LOGSDON M.D., LAI P.P., LOCKETT M.A. *Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993;26:581-591.
184. PÉREZ C.A., MICHAISKI J., LOCKETT M.A. *Radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer: An alternativa to an emerging consensus.* Missouri Med. (1995) 92:696-704.
185. PÉREZ C.A., MICHALSKYI J., BALLARD S., DRZYMALAR ET AL. *Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997; 39: 875 - 883.
186. PETRILAK D.P, ET AL. *Docetaxel and estramustina compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.* N. Engl. J. Med. 2004 Oct 7; 351 (15): 1513-1520.
187. PILEPICH M.V., CAPTAN R., BYHARDT R.W., ET AL. *Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31.* J. Clin. Oncol. 15 (3): 1013-21, 1997.
188. PILEPICH M.V., JOHNSON R.J., PÉREZ C.A., ET AL: *Prognostic significance of nodal involvement in locally advanced (stage C) carcinoma of prostate-RTOG experience.* Urology 30 (6): 535-40, 1987.
189. PILEPICH M.V., KRALL J.M., AL-SARRAF M., ET AL. *Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group.* Urology 1995; 45: 616-23.
190. PILEPICH M.V., WINTER K., JOHN M.J., ET AL. *Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50 (5): 1243-52, 2001.
191. PINOVER W.H., HANLON A.L., HORWITZ E.M., HANKS G.E. *Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < 10 ng/ml prostate cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;47:649-54.
192. PISANSKY T.M., KAHN M.J., RASP G.M., ET AL. *A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate cancer.* Cancer 1997; 79: 337-44.
193. PLOYSONGSANG S.S., ARON B.S., SHF, HATA W.M. *Radiation therapy in prostate cancer: Whole pelvis with prostate boost or small field to prostate?* Urology 1992;40:18-26.
194. POLLACK A., ZAGARRS G.K., STARKSCHALL G., CHILDRESS CH., KOPPLIN S., BOYER AL. *Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996, 34: 555-564.
195. POLLACK A., ZAGARRS G.K., SRNITH L.G., LEE J.J., VON ESCHENBACH A.C., ANTOLAK J.A., ET AL. *Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer.* J. Clin. Oncol. 2000; 18:3904-11.
196. POTOSKY A.L., HARLAN L.C., STANFORD J.L., GILLILAND F.D., HAMILTON A.S., ELEY J.W., STEPHENSON R.A., HARLAN L.C. *Prostate Cancer Practice Patterns and Quality of Life: the Prostate Cancer Outcomes Study.* J. Natl. Cancer Inst. 1999;91:1719-1724.
197. POTOSKY A.L., LEGLER J., ALBERTSEN P.C. ET AL. *Health outcomes after radical prostatectomy or radiotherapy for clinically localized prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS).* J. Natl. Cancer Inst. 2000;92:1582-1592.
198. POUND C.R., PARTIN A.W., EISENBERGER M.A. ET AL. *Natural history of progression after PSA elevation following prostatectomy.* JAMA 1999; 281(17):1591-1597.

199. PRICE P, HOSKIN PJ, EASTON D, AUSTIN D, PALMER S.G, YARNOLD J.R. *Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases.* *Radiother. Oncol.* (1986) 6:247-255.
200. PROSTATE CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials.* *Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
201. *Prostatic intraepithelial neoplasia: significance and correlation with prostate-specific antigen and transrectal ultrasound. Proceedings of a workshop of the National Prostate Cancer Detection Project.* March 13, 1989, Bethesda, Maryland. *Urology.* 1989;34(6 suppl): 2-69.
202. PUMMER K, SCHMID H, TRUMMER H, ET AL. *Hormonal therapy of prostate cancer: is there any news?* *Urol. Int.* 1999;63:80-85.
203. RASSWEILER J, SENTKER L, SEEMANN O, HATZINGER M, RUMPELT H.J. *Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases.* *J. Urol.* 2001; 166:2101-2108.
204. RAVERY V, BOCCON-GIBOD L.A, DAUGE-GEFFROY ET AL. *Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy.* *Urology.* 1994;44:371-376.
205. RAVERY V, GOLDBLATT L, ROGER B. *Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer.* *J. Urol.* 2000.164: 393-97.
206. RAVERY V, SCHMID H, TOUBLANC M, BOCCON-GIBOD L. *Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma?* *Cancer.* 1996 78:1079-1084.
207. RAY G.R., BAGSHAW M.A., FREIHA F. *External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy.* *J. Urol.* 132 (5): 926-30, 1984.
208. RIES L.A.G., EISNER M.P, KOSARY C.L., HANKEY B.F., MILLER B.A., CLEGG L, E

216. SANDLER H.M., MCLAUGHLIN P.W., TEN R.K., ADDISON H., FORMAN J., LICHTER A. *Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics. 1995; 33: 797 -801.
217. SARTOR O., COOPER M., WEINBERGER M. ET AL. *Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone refractory" prostate cancer.* J. Natl. Cancer Inst. 1994;86:222-227.
218. SCHELLHAMMER P.F., VENNER P., HAAS G.P., ET AL. *Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade.* J. Urol. 1997; 157:1731-1735.
219. SCHELLHAMMER P.F., JORDAN G.H., EL-MAHDI A.M. *Pelvic complications after interstitial and external beam irradiation of urologic and gynecologic malignancy.* World J. Surg. 10 (2): 259-68, 1986.
220. SCHER H.I., MAZUNDAR M., KELLY W.K. *Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target.* J. Natl. Cancer Inst. 1996; 88: 1623-34.
221. SCHER H.I., ZHANG Z.F., COHEN L., ET AL. *Hormonally relapsed prostatic cancer: Lessons from the flutamide withdrawal syndrome.* Adv. Urol. 1995;8:61-95.
222. SCHERR D., SWINDLE P.W., SCARDINO P.T. *National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer.* Urology 2003;61 Supl 2A:14-24.
223. SCHMID D.C., REDMAN B.G., FLAHERTY L.E. ET AL. *A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer.* Urology 1998;52:257-260.
224. SCHMITT B., WILT T.J., SCHELLHAMMER P.F. *Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogen for advanced prostate cancer: A systematic review.* Urology 57: 727-732, 2001.
225. SCHRÖDER F.H., DENIS L., KIRKELS W., DE KONING H.J., STANDAERT B. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.* Cancer 1995; 76: 129-34.
226. SCHRÖDER F.H. *Antiandrogens as monotherapy for prostate cancer.* Eur Urol. 1998; 34 Supl 3. 12-17.
227. SCHRÖDER F.H. *Early detection and screening for prostate cancer.* Prostate Cancer. Ed. L. Denis. 3rd International Consultation on Prostate Cancer. Paris. 2003. 31.
228. SCHRÖDER F.H. *Prostate cancer detection at low prostate antigen.* J. Urol. 2000, 163: 806.
229. SEIDENFELD J., SAMSON D.J., HASSELBLAD Y. ET AL. *Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Intern. Med. 132 (7): 566-77, 2000.
230. SELLEY S., DONOVAN J., FAULKER A., COAST J., GILLAT D. *Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer: a systematic review. (1996)* Department of Social Medicine, University of Bristol. Bristol.
231. SEUNG S.K., KROLL S., WILDER R.B., POSNER M.D., ROACH M. *Candidates for prostate radioactive seed implantation treated by external beam radiotherapy.* Cancer J. Sci. Am. 1998;4:168-74.
232. SEYMORE CH., EL-MAHDI A.M., SCHELLHAMMER P.F. *The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures.* Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 12 (9): 1597-600, 1986.
233. SHENFELD O., SCHELLHAMMER P. *Androgen deprivation therapy.* In. Lepor H (ed): Prostatic diseases. Filadelfia: W.B. Saunders Company. 2000; 37: 467-477.

234. SHINOHARA K., WHEELER T.M., SCARDINO P.T. *The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations.* J. Urol. 1989; 142: 76-82.
235. SHIPLEY W., THAMES H.D., SANDIER H.M., HANKS G.E., ZIETMAN A.L., PÉREZ C.A., ET AL. *Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis.* JAMA 1999;281:1598-604.
236. SIGLEY J.R., AMIN M.B., HUMPHREY P.A. *Prostate gland. Protocol applies to invasive carcinomas of the prostate gland.* Based on AJCC/UICC TNM, 6th edition January 2004.
237. SILVESTER J.E., BLASKO J.C., GRIMM P.D., ET AL. *Ten-years biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: The Seattle experience.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 57: 944-52.
238. SMALL E.J., SRINIVAS S. *The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer.* Cancer 1995;76:1428-1434.
239. SMITH R.A., COKKINIDES V., EYRE H.J. *American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2003.* C.A. Cancer J. Clin. 2003; 53: 27-43.
240. SMITH R.A., COKKINIDES V., VON ESCHENBACH A.C., LEVIN B., COHEN C., RUNOWICZ C.D., SENER S., SASLOW D., EYRE H.J. *American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer.* CA Cancer J. Clin. 2002, 52: 8 – 22.
241. SOBIN L.H., WITTEKIND C. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours 6th ed.* New York: Wiley-Liss; 2002.
242. SOLOWAY M.S., CHODAK G., VOGELZANG N.J. ET AL. *Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomised trial.* Urology 1991; 37: 46.
243. *SOR pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique.* FNCLCC. 2001 ; 29–30.
244. SPAAS P.G., BAGSHAW M.A., COX R.S. *The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988;15(suppl 1):133.
245. STAMEY T.A., FREIHA F.S., MCNEAL J.E. ET AL. *Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer.* Cancer. 1993;71:933-938.
246. STANDAERT B., DENIS L. *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. An update.* Cancer. 1997; 80: 1830–4.
247. STANFORD J.L., ZIDING F., HAMILTON A.S., ET AL. *Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.* JAMA 2000;283:354-360.
248. STEINBERG D.M., SAUVAGEOT J., PIANTADOSI S., EPSTEIN J.I. *Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings.* Am. J. Surg. Pathol. 1997;21:566-576.
249. STOKES S.H. *Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guides radioactive seed implantation or definitive external beam radiation.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 47: 129-136.
250. STOREY M.R., LANDGREN R.C., COTTONE J.L., STALLINGS J.W., ET AL. *transperineal 125 iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer; 5-years tumor control and*

251. STOREY M.R., POLLACK A., ZAGARS G., SMITH L., ANTOLAK J., ROSEN I. *Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;48:635-42.
252. TANNOCK I.F., ET AL. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* N. Engl. J. Med. 2004 Oct 7; 351 (15): 1502-1512.
253. TAYLOR J.M.G., GRIFFITH K.A., SANDIER H.M. *Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 50: 1212-9.
254. TERRIS M.K., HANEY D.J., JOHNSTONE I.M. ET AL. *Prediction of prostate cancer volume using prostate specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies.* Urology. 1995;45:75-80.

266. VARGAS S.O., JIROUTEK M., WELCH M.R., ET AL. *Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: correlation with extraprostatic extension at resection.* Am. J. Clin. Pathol. 1999; 111:223-228.
267. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. *Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.* Surg Gynecol Obstet. 1967; 124: 1011-1017.
268. VICINI F.A., HORWITZ E.M., GONZALEZ J., MARTÍNEZ A.A. *Treatment options for localized prostate cancer based on pre-treatment serum prostate specific antigen levels.* J. Urology 1997; 158, 2: 319-325.
269. VICINI F.A., HORWITZ E.M., IGNI V.R., STROMBERG J.S., MARTÍNEZ A.A. *Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature.* Int. J. Radiation Oncology Biol. Physics. 1998, 40: 1101-1100.
270. Vicini F.A., Kestin L.L., Martinez A.A. *The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999;45:553-61.
271. Wallner K., Roy ., Harrison L. *Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma.* J. Clin Oncol. 14 (2): 449-53, 1996.
272. WALSH P.C., DONKER P.J. *Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention.* J. Urol. 1982;128:492-497.
273. WALSH P.C., PARTIN A.W., EPSTEIN J.I. *Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years.* J. Urol. 1994;152:1831-1836.
274. WALSH P.C. *The natural history of localized prostate cancer: A guide to therapy.* In Walsh P.C., Retik A.B., Vaughn E.D., et al (eds): *Campbell's Urology*, ed 7. Philadelphia, W.B. Saunders, 1998, pp 2539-2546.
275. WELDON V.E., TAVEL F.R., NEUWIRTH H., COHEN R. *Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy.* J. Urol. 1995;153:1565-1569.
276. WILDER R.B., CHOU R.H., RYU J.K., STERN R.L., ET AL. *Potency preservation after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results.* Am. J. Clin. Oncol. 23(4): 330-3, 2000.
277. WILLS F., HAILEY Y. D. *Brachytherapy for prostate cancer.* 1999. H.T.A. 17. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton, Alberta. Canada.
278. WILT T.J., BRAWER M.K. *The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT).* Oncology 1997;11:1133-1139.
279. WITTEKIND C., HENSON D.E., HUTTER R.V.P., SOBIN L.H. EDs. *T.N.M. Supplement. A Commentary on Uniform Use 2nd ed.* New York: Wiley- Liss; 2001.
280. WOLFF J.M., TUNN U.W. *Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience.* Eur. Urol. 2000;38:365-371.
281. YOUNG H. *Radical perineal prostatectomy.* John Hopkins Hosp Bull. 1905; 16:315-321.
282. YOUNG R.H., SRIGLEY J.R., AMIN M.B., ULBRIGHT T.M., CUBILLA A. *Tumors of the prostate gland, seminal vesicle, male urethra and penis.* In: *Atlas of Tumor Pathology. Series 3.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000.

283. ZAGARS G.K., JOHNSON D.E., VON ESCHENBACH A.C., ET AL. *Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study.* Int. J. Radiat. Oncol. Biot. Phys. 14 (6): 1085-91, 1988.
284. ZAGARS G.K., POLLACK A., VON ESCHENBACH A.C. *Prognostic factors for clinically localised prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era.* Cancer (1 997) 79(7):1370-80.
285. ZAGARS G.K., POLLACK A. *Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate-specific antigen and disease outcome.* Urology (1 995) 45:476-483.
286. ZAGARS G.K., POLLACK A. *The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy in prostate cancer.* Cancer (1 993) 72:832-42.
287. ZAGARS G.K., SHERMAN E.N., BABAIAI NJ. *Prostatic-specific antigen and external beam radiation therapy in prostatic cancer.* Cancer 1991; 67: 412-420.
288. ZELEFSKY M.J., FUKS Z., HUNT M., LEE H.J., LORNBARDI D., LING C.C., ET AL. *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer.* J. Uro/2001;166:876-881.
289. ZELEFSKY M.J., LEIBEL S.A., KUTCHER G.J., FUKS Z. *Three-dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand?* Semin. Radiat. Oncol. 1998;8:107-14.
290. ZELEFSKY M.J., LEIBEL S.A., WALLNER K.E., ET AL. *Significance of normal serum prostate-specific*