



Programa Integral
para el Control del Cáncer
en Cuba

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata



2020



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROGRAMAS

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata



Programa Integral
para el Control del Cáncer
en Cuba

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROGRAMAS

La Habana • 2020

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Cuba. Ministerio de Salud Pública. Sección Independiente para Control del Cáncer.

Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata/ rev. técnica Walkiria Bermejo Bencomo y Gisela Abreu Ruíz. — La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.

18 p.: il., tab. — (Publicaciones Institucionales. Serie Programas)

-
-

Programas Nacionales de Salud/normas, Neoplasias de la Próstata, Atención Integral de Salud/normas, Pautas Prácticas, Estrategias Nacionales, Cuba

WA 540

Edición y emplane: JP Impresores

Diseño: DI. José Manuel Oubiña González

© Sección Independiente de Control del Cáncer, 2020

© Sobre la presente edición: Editorial Ciencias Médicas, 2020

ISBN 978-959-313-777-5

ISBN 978-959-313-778-2 (PDF)

ISBN 978-959-313-779-9 (Epub)



Esta obra se difunde bajo una licencia Creative Commons de Atribución No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Usted es libre de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), no usar la obra de manera comercial (no comercial) y, si produce obras derivadas, mantener la misma licencia que el original (compartir igual).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23 No. 654, entre D y E, El Vedado

CP 10 400, La Habana, Cuba

Teléfono: +53 7 8361893

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Sitio web: www.ecimed.sld.cu

Grupo editorial del Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba

Walkiria Bermejo Bencomo

Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Investigador Agregado. Profesora Auxiliar. Coordinadora de la Red de Conocimientos de la Sección Independiente de Control del Cáncer/Minsap

Gisela Abreu Ruíz

Máster en Atención Primaria de Salud. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Interna. Investigador Agregado. Profesora Auxiliar. Coordinadora del Grupo Programa de la Sección Independiente de Control del Cáncer/Minsap

Asesoras

María Caridad Rubio Hernández

Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de I Grado en Oncología. Investigador Agregado. Profesora Auxiliar. Jefa de la Sección Independiente de Control del Cáncer/Minsap

Teresa Romero Pérez

Máster en Educación Médica Superior. Especialista de II Grado en Epidemiología. Investigador Auxiliar. Profesora Titular y Consultante

Autores

Iraida Caballero Aguirrechu

Máster en Infectología. Especialista de II Grado en Oncología. Investigadora y Profesora Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Jorge Rodríguez Machado

Especialista de II Grado en Oncología. Profesor Principal de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Adolfo García García

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Urología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Antonio Bouzo López

Especialista de II Grado en Urología. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Aisa Peña Casanova

Especialista de II Grado en Imagenología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

José Luis Hernández Castro

Licenciado en Imagenología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Agustín Chong López

Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Yaima Galán Álvarez

Licenciada en Matemática. Jefa de la oficina del Registro Nacional de Cáncer. Investigadora Auxiliar

Aldo Martínez Ramírez

Especialista de II Grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Ranfis Rodríguez Bueno

Especialista de II Grado en Urología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Irlis Sánchez Rojas

Especialista de I Grado en Oncología. Profesora Asistente. Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Diana Laura Páramo González

Especialista de I Grado en Oncología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Declaración de conflictos de interés

Los autores de esta guía declaran no tener conflictos de interés respecto a los contenidos que aquí se tratan. El desarrollo y publicación este trabajo ha sido financiado íntegramente con fondos estatales.

Presentación

El cáncer representa la causa más importante de mortalidad en el mundo, con un número de muertes que supera las ocasionadas por la enfermedad isquémica del corazón, o cualquier otra agrupación de enfermedades específicas. Para el año 2025 se estiman alrededor de 19,3 millones de nuevos casos y 11,4 millones de defunciones por esta causa, con proporciones incrementadas en las regiones menos desarrolladas, en un 59 % y 68 %, respectivamente.

En Cuba el cáncer es una de las principales causas de incidencia y mortalidad desde la década del 70. Constituye la segunda causa de muerte y la primera de años de vida potenciales perdidos, lo que representa el mayor obstáculo para lograr y sostener la “esperanza de vida de 80 años con mejor calidad”.

De manera particular, el cáncer de próstata es un problema de salud que ocupa la segunda causa de incidencia y mortalidad en el sexo masculino. Forma parte de las localizaciones priorizadas en el actual Programa Integral para el Control del Cáncer, documento rector que se ejecuta a través de una estrategia nacional, con acciones organizadas de educación y promoción de salud, diagnóstico temprano, tratamiento oportuno, seguimiento, rehabilitación, cuidados paliativos, introducción tecnológica y evaluación.

Esta Guía se realizó a partir del consenso de un grupo de expertos de diferentes perfiles, con la mejor evidencia científica disponible en el mundo y en las instituciones cubanas, unido al conocimiento acumulado en relación con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata en el contexto actual. Su objetivo es convertirse en una herramienta válida con recomendaciones para el desarrollo de las buenas prácticas en el control de esta enfermedad.

Nuestro agradecimiento por el esfuerzo a todos los que, de una u otra forma, hicieron posible la realización de este material. Esperamos les resulte de utilidad.

***Equipo de trabajo de la Sección de Control del Cáncer
Ministerio de Salud Pública de Cuba***

Contenido

Generalidades/ 1

Criterios diagnósticos/ 1

- Criterios clínicos/ 1
- Anamnesis/ 1
- Examen físico/ 1
- Exámenes básicos y/o confirmatorios/ 2
- Técnicas para el diagnóstico/ 2

Recomendaciones terapéuticas/ 4

- Clínicamente localizado/ 5
- Localmente avanzado/ 5
- Metastásico al diagnóstico/ 5

Estrategias terapéuticas/ 6

- Deprivación androgénica/ 6

Quimioterapia sistémica/ 7

- Complicaciones/ 7

Tratamiento quirúrgico/ 7

- Prostatectomía radical y/o linfadenectomía/ 7
- Prostatectomía de rescate/ 8

Tratamiento con radioterapia/ 8

- Eventos adversos/ 8

Cáncer de próstata resistente a la castración/ 9

- Tratamiento de soporte/ 10
- Seguimiento/ 10

Evaluación de los resultados/ 11

Bibliografía/ 13

Anexos/ 14

Anexo 1. Clasificación TNM. Versión 8. 2017/ 14

**Anexo 2. Categorías de nivel de evidencia y grado de recomendación por
consenso internacional (NCCN, ESMO)/ 16**

**Anexo 3. Esquemas de tratamientos sistémicos utilizados en el tratamiento del
cáncer de próstata/ 16**

Anexo 4. Modelo de la especialidad/ 17



Generalidades

El cáncer de próstata constituye en la actualidad un problema de salud global, es la primera causa de incidencia y la segunda de mortalidad por tumores malignos en el hombre adulto, sin incluir los tumores de piel. En Cuba, el comportamiento es similar para ambos indicadores y, según datos del Anuario Estadístico de Salud/2018, se diagnosticaron 4074 pacientes con esta enfermedad, para una tasa bruta de 72,8 por 100 000 habitantes y ajustada de 39,9 por 100 000 habitantes. El número de defunciones fue de 3189 pacientes, para una tasa de 56,9 por 100 000 habitantes en la población masculina, con tendencia ascendente en los últimos 10 años.

La mayoría de los casos se diagnostica en etapas iniciales; alrededor del 15 % inicia de manera sintomática y/o metastásicos, y cerca del 7 % aparece en menores de 60 años. En una proporción significativa de pacientes, la enfermedad desarrolla resistencia al tratamiento hormonal convencional, a pesar de la castración, y pueden aparecer metástasis, situación que se conoce como resistencia a la castración hormonal y metastásica.

En los últimos 10 años se han aprobado nuevos fármacos para los pacientes con enfermedad avanzada o en progresión (CPRCm), con un beneficio en la supervivencia que puede alcanzar los 18 meses.

En la actualidad, los desafíos más importantes a considerar en la evolución de los enfermos son identificar los elementos pronósticos y seleccionar la mejor combinación terapéutica, según grupo de riesgo, con el objetivo principal de aportar mayor beneficio para los pacientes y mejorar el control de la enfermedad.

Esta guía clínica está dirigida a los especialistas que forman parte de los grupos multidisciplinarios de urooncología del país. Con ella se pretende homogenizar las técnicas diagnósticas, clasificación y modalidades de tratamientos, según grupos de riesgo, con el objetivo de lograr mejores tasas de respuesta, calidad de vida, organización de los servicios y optimización de los recursos.

Criterios diagnósticos

Criterios clínicos

Anamnesis

Antecedentes patológicos familiares. Historia de cáncer prostático en familiares (padre, hermanos, tíos paternos, abuelo paterno):

- Familiares de primera línea, 2,5 % de riesgo.
- Familiares de segunda línea, 1,7 % de riesgo.
- Familiares de primera y segunda línea, 5,1 % de riesgo.

Antecedentes patológicos personales. Los factores de riesgo desfavorables más importantes son: edad por debajo de 65 años, raza negra, antecedentes familiares de primera línea.

Sintomatología

- En etapa temprana: habitualmente es asintomático, o pueden aparecer síntomas urinarios bajos.
- En etapa localmente avanzada: se pueden manifestar signos obstructivos urinarios, hematuria, disuria, hemospermia
- En etapa metastásica: con frecuencia aparecen dolores óseos, parálisis, edemas en miembros inferiores, anemia, fractura patológica, sección medular, palidez o ictero, disnea, tos seca.

Examen físico

General. Presencia de adenopatías, trastornos sensitivo-motores periféricos, hepatomegalia, trastornos ventilatorios.

Genitourinario. Polaquiuria, chorro fino, obstrucción, azoospermia, trastornos disfuncionales sexuales, hemospermia, hematuria.

Examen dígito-rectal. Aumento de consistencia y volumen de la glándula prostática (tamaño, irregularidad, asimetría, márgenes, nódulos).

Exámenes básicos y/o confirmatorios

Hemograma completo y hemoquímica

Principalmente deshidrogenasa láctica (LDH), fosfatasa alcalina (FAL) y calcio sérico, que se elevan ante una enfermedad metastásica avanzada; transaminasas elevadas si hay presencia de metástasis hepáticas, y creatinina sérica para evaluar la función renal.

Biomarcadores disponibles

Antígeno prostático específico

- La probabilidad de tener cáncer de próstata es menor cuando el antígeno prostático específico (PSA) es inferior o igual a 4 ng/mL y en hombres menores de 50 años con tacto rectal normal y valores de antígeno prostático específico entre 4 y 10 ng/mL.
- Cuando el antígeno prostático específico total (PSA-T) está en la zona gris (entre 4 y 10 ng/mL), se debe realizar antígeno prostático específico libre (PSA-L), y si la razón entre estos (PSA-T/PSA-L) es mayor que 25 %, la probabilidad es menor.

Índice antígeno prostático específico total/antígeno prostático específico libre

La probabilidad de cáncer de próstata es inversamente proporcional al por ciento de la razón PSA-T/PSA-L. La probabilidad es mayor si existe un valor de antígeno prostático específico total superior a 10 ng/mL, si el antígeno prostático específico libre es inferior a 2,5 y la razón PSA-T/PSA-L es menor del 10 % (Tabla 1).

Tabla 1. Relación antígeno prostático específico y probabilidad de padecer cáncer

Valor PSA (ng/mL)	Probabilidad (%)
0-0,5	6,6
0,6-1,0	10,1
1,1-2,0	17
2,1-3,0	23,9
3,1-4,0	26,9

Índice de salud prostático (PHI)

Para la detección temprana del cáncer de próstata, se combina PSA-T, PSA-L y p2PSA, con el uso del algoritmo de Beckman Coulter. Índice de salud prostático (PHI) entre 0 y 26,9 representa un riesgo de 9,8 %, entre 27 y 35,9 de 16,8 % y más de 55, un 50 % de probabilidad de cáncer de próstata.

Densidad de antígeno prostático específico

La densidad de antígeno prostático específico (PSAD) resulta del antígeno prostático específico total (ng/mL) dividido por el volumen prostático (mL) mayor que 0,15 ng/mL/mL o velocidad de antígeno prostático específico mayor que 0,75 ng/año o fuerte historia familiar, teniendo en cuenta la esperanza de vida y la presencia de comorbilidades.

Tiempo de doblaje del antígeno prostático específico

El tiempo de doblaje del antígeno prostático específico (PSADT) mide el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico total en un tiempo determinado (ideal mayor de 10 meses). Se recogen los valores de las tres últimas determinaciones de antígeno prostático específico, realizadas en un periodo no menor de tres meses y con un intervalo de cuatro a ocho semanas entre ellos. Es recomendable para decisión terapéutica al diagnóstico en pacientes con corta expectativa de vida o en la adyuvancia a la prostatectomía o radioterapia (ng/mL/tiempo en años o meses).

Las determinaciones genómicas de PCA 3 (expresión del gen DD3PCA3) y PTEN (fosfatidilinositol-3, 4, 5-trifosfato 3 fosfatasa): no están disponibles.

Técnicas para el diagnóstico

El diagnóstico de extensión se basa fundamentalmente en TNM, antígeno prostático específico y biopsia:

- Evaluar la T: examen dígito-rectal, ultrasonido prostático, resonancia magnética nuclear (RMN).
- Evaluar la N: ultrasonido y tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, linfadenectomía en los casos de cirugía radical.
- Evaluar la M: ultrasonido y tomografía axial computarizada de abdomen, gammagrafía ósea y radiografía de tórax.

Ultrasonido

Es un medio diagnóstico eficaz para conocer los detalles anatómicos de la glándula prostática y tejidos

adyacentes. El ultrasonido Doppler se utiliza para definir la vascularización; el transrectal (USTR) como guía para realizar la biopsia transrectal y para evaluar los casos con persistencia de antígeno prostático específico elevado después de la prostatectomía.

Tomografía axial computarizada pélvico-abdominal

Ofrece datos anatómicos más precisos, de la enfermedad extracapsular y regional, que el ultrasonido. Permite determinar las metástasis ganglionares y viscerales. Se indica cuando la enfermedad es localmente avanzada (T3 y T4), PSA ≥ 20 ng/mL y en los tumores pobremente diferenciados (1, A). En los T1 y T2 solo ante la sospecha de enfermedad subclínica no determinada por ultrasonido (2, B).

La tomografía axial de tórax se indica ante la presencia de síntomas respiratorios y/o radiografía anormal.

Radiografía de tórax

Se indica para completar el estadiamiento o cuando existen síntomas respiratorios. Es obligada su indicación en enfermedad de alto riesgo, muy alto riesgo y metastásica (I, A).

Gammagrafía ósea

Se realiza de forma convencional en cámara gamma o 3D con tecnecio 99m DMT, que tiene avidez por el tejido óseo y muestra actividad absorbente incrementada, se utiliza para descartar metástasis óseas. Constituye una indicación en la enfermedad de alto, muy alto riesgo y metastásica; es opcional según la sintomatología y valores de fosfatasa alcalina elevados en los de riesgo intermedio, y en casos de bajo riesgo seleccionados.

Resonancia magnética

Es un estudio de mayor precisión, que caracteriza los tejidos blandos y periprostáticos de la pelvis, así como los detalles anatómicos. Permite realizar imágenes multiparamétricas, multiplanares y reconstrucciones computacionales para determinar su función.

Indicaciones: enfermedad temprana (T1, T2) con más de 10 % de sospecha, en estudios convencionales donde exista enfermedad ganglionar, no bien determinados (2, B) y para la evaluación y planificación de braquiterapia. En enfermedad localmente avanzada (T3 y T4), solo en casos específicos para alguna decisión terapéutica (1, A). En recaída de la enfermedad o persistencia bioquímica posprostatectomía radical, sin evidencia de enfermedad a distancia.

La resonancia magnética multiparamétrica 3T permite la reconstrucción con espectroscopia para definir la biopsia

dirigida en tumores pequeños y muy localizados. En la enfermedad temprana se indica con la intención de vigilancia activa y seguimiento. La resonancia magnética combinada con el ultrasonido se utiliza, por grupos especializados, para realizar la biopsia dirigida. No es un estudio de rutina.

Preparación: se realiza en ayunas y a las seis semanas después de la biopsia y/o cirugía.

Información necesaria para la interpretación de los hallazgos por resonancia magnética:

- Antígeno prostático específico, historia de ascenso o descenso de este.
- Antecedentes de biopsias previas con fecha de la última.
- Antecedentes de prostatitis y/o radioterapia o cirugía en pelvis.

Escala de PI-RADS V2:

- PI-RADS 1: probabilidad muy baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
- PI-RADS 2: probabilidad baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
- PI-RADS 3: probabilidad intermedia de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
- PI-RADS 4: probabilidad alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
- PI-RADS 5: probabilidad muy alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones computarizada o axial computarizada (PET-CT o PET-TAC) es la fusión de imágenes de la tomografía y un estudio gammagráfico con radiotrazador. Se han aprobado para su uso la colina C11, la 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) y, más recientemente, con mayor especificidad en enfermedad mínima, el tecnecio 99m con PSMA/68 Ga.

Indicaciones: sospecha de enfermedad metastásica no identificada con técnicas convencionales, persistencia o recaída mínima de antígeno prostático específico posprostatectomía ($\geq 0,3$ ng/mL). Para planificar braquiterapia en casos seleccionados. No sustituye la biopsia, no se indica de rutina, no es necesario en pacientes polimetastásicos conocidos.

Biopsia prostática

La biopsia prostática (BP) se debe realizar con trocar o trucut, guiada por ultrasonido transrectal. Se recomienda mapeo prostático con cilindros de ambos lóbulos y del istmo (entre 10 y 12 cilindros).

Indicaciones: sospecha de cáncer de próstata por tacto rectal, sospecha de enfermedad prostática por hallazgos

metastásicos, antígeno prostático específico elevado con tacto rectal patológico (irregularidad, aumento de consistencia, presencia de nódulos).

Criterios de rebiopsiado: elevación del antígeno prostático específico en el seguimiento estrecho, examen e imágenes sugestivas de cáncer de próstata, confirmación de enfermedad mínima por resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones, presencia de proliferación acinar atípica en tejido de hiperplasia prostática y neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado, multifocal.

Complicaciones: sepsis (1/50), retención urinaria aguda, hematuria severa y sangrando rectal severo (pueden necesitar hospitalización).

Anatomía patológica

El informe histopatológico del adenocarcinoma prostático debe incluir:

- Clasificación de Gleason.
- Grupos de grados pronósticos (GG).
- Características del tejido recibido: debe referir la infiltración extraprostática y de las vesículas seminales, el número de cilindros con células tumorales y el porcentaje de infiltración en cada uno de estos.

El sistema de grupos de grados pronósticos está basado en las observaciones originales de Gleason y consta de cinco grados:

- Grado 1 (GG1: Gleason ≤ 6).
- Grado 2 (GG2: Gleason $3 + 4 = 7$).
- Grado 3 (GG3: Gleason $4 + 3 = 7$).
- Grado 4 (GG4: Gleason 8).
- Grado 5 (GG5: Gleason 9-10).

Una condición adicional del puntaje de Gleason $4 + 3 = 7$, es que el componente glandular bien diferenciado (patrón 3) debe constituir más del 5 % del tumor; en caso contrario, se descarta.

El pronóstico va de más favorable (GG 1) al más desfavorable (GG 5). El grupo pronóstico 1 (GG1) está representado por el Gleason 6, con un resultado excelente. Se han excluido las lesiones cribiformes, que actualmente se consideran como un patrón 4 de Gleason y se incorporan al GG2 y superiores. En el caso de una lesión dudosa, entre un patrón de Gleason 3 y un patrón de Gleason 4, se deberán examinar más niveles de la lesión para descartar secciones tangenciales de glándulas bien formadas; y si persiste la duda, asignarle un patrón 3 e incluirla en el GG1.

El sistema de gradación divide el puntaje de Gleason 7 y lo distribuye entre los grupos de grado pronóstico 2 y 3 (GG2 y GG3), dependiendo de si el patrón de Gleason 4 es el predominante o no ($3 + 4$ y $4 + 3$, respectivamente).

El grupo de grado pronóstico 4 (GG4) incluye todos los casos con un puntaje de Gleason 8. Este grupo es heterogéneo. Los patrones combinados de Gleason posibles en este grupo son: $4 + 4$, $3 + 5$ y $5 + 3$. El grupo de grado pronóstico 5 (GG5) no distingue entre los patrones combinados de Gleason $4 + 5$, $5 + 4$ y $5 + 5$.

En 2014, durante la conferencia de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP, por sus siglas en inglés), se acordó considerar como patrón de Gleason 5 la presencia de cilindros sólidos de pequeño tamaño, las lesiones sólidas de mediano a gran tamaño formando estructuras rosetoides, y la comedonecrosis inequívoca, incluso si es focal.

En los últimos años se han realizado varios descubrimientos moleculares que permiten avanzar en el campo de la medicina de precisión, a fin de proporcionar nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento personalizado del cáncer de próstata (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre los grupos de grados pronósticos y el puntaje de Gleason

Grado/Grupo (GG)	P. Gleason
GG 1	≤ 6
GG 2	$3 + 4$
GG 3	$4 + 3$
GG 4	$4 + 4$, $3 + 5$ y $5 + 3$
GG 5	$4 + 5$, $5 + 4$ y $5 + 5$

Recomendaciones terapéuticas

Conducta inicial según grupos de riesgo (elementos a tener en cuenta para el diagnóstico):

- Valor del antígeno prostático específico inicial.
- Puntuación de Gleason y clasificación grupo grado.
- Examen dígito-rectal (TR) (características T).
- Estudios de extensión TNM (Anexo 1).
- Clasificar la enfermedad del paciente en no metastásico, localmente avanzado y grupo de riesgo o metastásico.

Para el **tratamiento por grupo de riesgo** (con grado de recomendación y nivel de evidencia, véase el Anexo 2).

Clínicamente localizado

Muy bajo riesgo (MBR). T1c, Gleason ≤ 6 , PSA < 10 , < 3 muestras de biopsia positivas, ≤ 50 % tumor en cada cilindro.

- Vigilancia activa (evidencia de ensayos clínicos PROTECT, PIVOT) que implica confirmar por resonancia magnética enfermedad mínima al diagnóstico, antígeno prostático específico cada tres a seis meses, examen dígito-rectal anual, biopsia anual) (1, A).
- Valorar tratamiento definitivo: si hay progresión clínica, modificación de Gleason en biopsia sucesiva, cinética del antígeno prostático específico desfavorable, aumento del porcentaje de fragmentos o cilindros comprometidos y cambio de estadificación de la T.

Bajo riesgo (BR). T1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/mL.

- Vigilancia activa (1, A).
- Prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica más observación (si márgenes positivos o N+, invasión de vesículas seminales, ruptura capsular: bloqueo hormonal (BH) y/o radioterapia (RT) si N+) (1, A).
- Radioterapia [braquiterapia, radioterapia con intensidad modulada (IMRT), radioterapia externa con AcL/Co60 a razón de 70-74 Gy] (2, B).
- Criocirugía a toda la glándula o terapia focal ablativa (2, C).
- Si hay expectativa de vida menor de 5 años, observación.

Riesgo Intermedio (RI). T2b-T2c, Gleason 7, PSA 10-20 ng/mL. Radioterapia y/o bloqueo hormonal (3 a 6 meses). Este grupo es muy heterogéneo y depende de factores desfavorables: antígeno prostático específico detectable posttratamiento, que se puede tratar como un grupo de riesgo superior, y expectativa de vida mayor o menor de 10 años:

- Mayor de 10 años: prostatectomía radical y/olinfadenectomía pélvica, si hay sospecha de N+ ≥ 2 %.
- Menor de 10 años: observación.

Actualmente el grupo de riesgo intermedio se divide en dos subgrupos, favorable o desfavorable:

- Favorable: GG 1 (con PSA < 10), GG 2 con PSA entre 10 y 20 y Gleason 7 (3 + 4):
 - Prostatectomía radical y/o linfadenectomía pélvica, si hay sospecha de N+ ≥ 2 % (1, A).
 - Radioterapia más bloqueo androgénico (1, A).
 - Radioterapia sola (sin bloqueo androgénico) (2, B).
 - Vigilancia activa (2, C).
 - Criocirugía a toda la glándula (3, C).
- Desfavorable: GG 2 (con PSA entre 10 y 20 o etapa clínica T2b-c) y GG 3 (con PSA < 20) y Gleason 7 (4 + 3):

- Prostatectomía radical y/o linfadenectomía pélvica, si hay sospecha de N+ ≥ 2 % (1, A).
- Radioterapia con bloqueo androgénico (1, A).
- Radioterapia sola (sin bloqueo androgénico) (2, B).
- Criocirugía a toda la glándula (3, C).

Los paneles de expertos de grupos internacionales no recomiendan (sin evidencias) la terapia focal ablativa, ni la terapia ultrasónica de alta intensidad (HIFU).

Alto riesgo (AR). T3a, Gleason 8-10, PSA ≥ 20 ng/mL, GG 4 y 5.

- Radioterapia y/o bloqueo hormonal (2 a 3 años) (1, A).
- Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica (en casos seleccionados). Valorar si hay márgenes positivos o N+, invasión de vesículas seminales, ruptura capsular, para definir observación o bloqueo hormonal y/o radioterapia si N+ (1, A).

Localmente avanzado

Muy alto riesgo (MAR). T3b-T4, patrón primario de Gleason 5 o > 50 % de las muestras con Gleason entre 8 y 10.

- Radioterapia y/o bloqueo hormonal o bloqueo hormonal completo (BHC) (2 a 3 años) (1, A).
- Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica (en casos seleccionados sin fijación del tumor), según la presencia de márgenes positivos, N+, invasión de vesículas seminales y/o ruptura capsular: bloqueo hormonal y/o radioterapia si N+.
- Bloqueo hormonal solo (sin radioterapia).
- Quimioterapia (QMT): (docetaxel 75 mg/m² intravenoso, día 1 cada 21 días, por seis ciclos, con o sin prednisona, por vía oral 5 mg, 2 veces/día), sin quitar bloqueo hormonal (valorar individualmente esta opción en pacientes jóvenes con Gleason 10, GG5).

Metastásico al diagnóstico

Cualquier T, N+, M-, cualquier T, cualquier N, M+.

- Bloqueo hormonal y/o radioterapia en próstata (N+), radioterapia en sitios metastásicos.
- La radioterapia externa sobre próstata en pacientes oligometastásicos con buen estado general (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), puede evaluarse individualmente en equipo multidisciplinario, según características generales: edad, comorbilidades, sitios metastásicos periféricos y expectativa de vida.

- Bloqueo hormonal y tratamiento paliativo de las metástasis y urgencias.
- Quimioterapia (docetaxel 75 mg/m² intravenoso, día 1 cada 21 días, por 6 ciclos, con o sin prednisona, por vía oral 5 mg, 2 veces/día), sin quitar bloqueo hormonal completo. El uso de quimioterapia (docetaxel) en los pacientes metastásicos hormonossensibles, estará condicionado por la presencia de más de cinco sitios óseos metastásicos (polimetastásicos o de alta carga tumoral), lesiones viscerales (hígado o pulmón) y patrón Gleason predominante 5.

Estrategias terapéuticas

Deprivación androgénica

La reducción de los niveles circulantes de testosterona (I, A) se puede obtener mediante diferentes manipulaciones hormonales:

Orquiectomía bilateral o castración quirúrgica. Entre sus beneficios están la facilidad del procedimiento, el consentimiento del paciente, la inmediatez para bajar las concentraciones de testosterona (48 h) y su bajo costo. Las desventajas incluyen el trauma quirúrgico, irreversibilidad, efectos psicológicos y eventos adversos (EA) como pérdida de la libido, crisis vasomotoras y osteoporosis.

Se recomienda la modalidad quirúrgica para los pacientes de difícil acceso a los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH por sus siglas en inglés), en aquellos con poca adherencia al tratamiento o en casos donde la supresión inmediata de los niveles de testosterona esté indicada (pacientes polimetastásicos, muy sintomáticos o con alta carga tumoral).

Castración química. Reduce la testosterona a niveles mínimos, mediante diferentes mecanismos de acción, con el uso de los análogos de LHRH (por ejemplo, la goserelina 10,8 mg subcutáneo periumbilical cada 3 meses).

Tiene como ventajas que es reversible, evita el trauma quirúrgico y psicológico, tiene mayor aceptación por el paciente. Entre las desventajas se encuentran su alto costo, mayor incidencia de eventos adversos de tipo cardiovascular y tromboembólico, impotencia, crisis vasomotoras y pérdida de la libido.

Se recomienda la introducción de los análogos de LHRH para aquellos casos en los que se programe el tratamiento intermitente. No existe superioridad aparente en términos de eficacia y toxicidad entre los análogos de LHRH disponibles.

El uso de análogos de LHRH, se asocia a la elevación de los niveles de testosterona en las dos primeras semanas (causa acentuación de los síntomas y progresión transitoria de la enfermedad), seguido de disminución brusca de los niveles de testosterona. En todos los pacientes, es necesario el uso previo de bloqueo periférico no esteroideo con un antiandrógeno, como la bicalutamida de 50 mg por vía oral al día (I, A) o flutamida por vía oral 3 veces/día, entre 7 y 21 días, antes de la administración del agonista LHRH goserelina (zoladex) 10,8 mg subcutánea periumbilical cada 3 meses, y mantener, al menos por dos semanas adicionales (II, A).

En los pacientes muy sintomáticos, la orquiectomía o los antagonistas de LHRH representan el abordaje terapéutico de más rápida respuesta. No se debe mantener bloqueo dual en pacientes sintomáticos o con riesgo de fractura, porque empeora el dolor (II, B).

El uso de antiandrógenos periféricos, esteroides y no esteroides, como monoterapia, está asociado a tasas de supervivencia global (SG) inferiores, en comparación con la orquiectomía y los análogos de LHRH. Los estrógenos presentan menor eficacia que el análogo de LHRH u orquiectomía, con relación a la supresión de los niveles de testosterona, tienen aceptables tasas de respuesta y supervivencia global; sin embargo, son asociados a elevada morbilidad cardiovascular.

En los pacientes que no se logre una adecuada supresión de testosterona sérica (<50 ng/mL o de 1,72 nmol/L) a pesar de la castración médica o quirúrgica, se debe considerar el uso de alguna manipulación hormonal adicional (antiandrógenos o esteroides en dosis bajas).

El uso de bicalutamida en la enfermedad localmente avanzada aislada, a dosis diaria de 150 mg, suele reportar una eficacia similar al empleo de la combinación del análogo de LHRH o la orquiectomía con antiandrógeno, sin embargo, en la enfermedad metastásica sin supresión de los niveles de testosterona, presenta una eficacia inferior, por lo que solo se recomienda en pacientes que rechazan el tratamiento con supresión total o como segunda línea hormonal.

Los eventos adversos reportados son: dolor mamario y ginecomastia en el 70 % de los pacientes y el aumento del riesgo de muerte es del orden de 1,3 en comparación con la supresión de los niveles de testosterona y cardiotoxicidad, por lo que debe existir precaución con los pacientes ancianos y cardiopatas (no es recomendado).

La dosis diaria de bicalutamida (50 mg), es insuficiente como monoterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer de próstata localmente avanzado y/o metastásico,

debido a que el bloqueo periférico de los receptores de andrógenos con esa dosis es inferior al obtenido con la dosis de 150 mg/día. Ambas presentaciones farmacológicas tienen sus indicaciones específicas, una no sustituye a la otra.

Los esteroides como el dietilelbestrol, por sus efectos de toxicidad tromboembólica, se emplean solo en resistencia y enfermedad metastásica, por un cambio de mecanismo de acción en el bloqueo central y periférico. La dosis recomendada es entre 2 y 2,5 mg/día por vía oral, y se recomienda asociar con el ácido acetilsalicílico 81 a 100 mg/día, para disminuir dicha toxicidad. Tiene como principales efectos el riesgo protrombótico cardiovascular (arterial y venoso), ginecomastia, náuseas y gastritis, retención hídrica y trastornos del metabolismo lipídico.

Otros eventos adversos del bloqueo hormonal:

- Importante pérdida de masa ósea, que se asocia al aumento del riesgo de fracturas. Se recomienda, ante la presencia de metástasis óseas o de alto riesgo, la administración de ácido zoledrónico (4 mg), intravenoso cada 3 meses, por beneficio-costo efectivo, con reposición de calcio (1200 mg/día de calcio elemental) y vitamina D (600 UI/día).
- Disminución significativa de la erección peneana (frecuencia, intensidad y duración) y también de la libido sexual. La estrategia más utilizada en los pacientes con disfunción eréctil incluye los vasodilatadores de uso oral, como el sildenafil (III, C).
- Pérdida significativa de masa muscular. Los ejercicios de Resistencia, tres veces por semana, mejoran la capacidad muscular, la calidad de vida y reducen la fatiga de los individuos castrados por cáncer de próstata. Se recomienda la realización de ejercicios físicos de resistencia y no de peso o fuerza (III, C).
- Los pacientes sometidos a supresión androgénica deben ser advertidos del riesgo incrementado de obesidad, resistencia a la insulina, alteraciones en los lípidos, así como de diabetes y enfermedades cardiovasculares, por lo que se deberán establecer estrategias efectivas de pesquisa, prevención y tratamiento de estas afectaciones (II, A).

Quimioterapia sistémica

Desde el año 2004 quedó establecida, como terapia estándar en cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración y sintomático, la combinación docetaxel (75 mg/m², intravenoso cada 21 días por 10 ciclos) más prednisona (5 mg 2 veces/día por vía oral), demostrando superioridad con relación al esquema de mitoxantrone/prednisona (Petrylak, 2004).

A los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración hormonal, metastásicos y sintomáticos, que no puedan recibir docetaxel, se les indica mitoxantrone 12 mg/m² intravenoso cada 21 días, más prednisona 5 mg 2 veces/día para incrementar supervivencia libre de progresión (SLP) y mejorar la calidad de vida.

Complicaciones

Entre las complicaciones de la quimioterapia sistémica están la neutropenia febril, síntomas gastrointestinales (incluyen diarrea, dolor abdominal, constipación y/o vómitos), síntomas respiratorios en el 5 % de los casos (incluyen hipoventilación, neumonitis y/o infecciones), trastornos neurológicos, como entumecimiento o debilidad con trastornos sensitivos (4 %). Pueden observarse también paroniquias, hiperpigmentación ungueal y flebitis (frecuente y tardía).

En las guías internacionales de tratamiento (NCCN, ESMO), la mayoría de los pacientes tienen indicación de inclusión en ensayos clínicos con el uso de diferentes moléculas inmunoterapéuticas, que aún no están aprobadas, como terapia estándar; además, se pueden incluir en ensayos donde se combinen con otras terapias (inmunoterapia y quimioterapia).

En los pacientes en los que aparece precozmente la enfermedad visceral agresiva (pulmonar o hepática) acompañada de antígeno prostático específico bajo, se debe revisar la biopsia por la posibilidad de ser un tumor de próstata con patrón neuroendocrino del tipo células pequeñas. En estos casos con células pequeñas, indiferenciado y patrón neuroendocrino, se recomienda utilizar cisplatino y etopósido.

De igual manera, se debe considerar el esquema que contiene paclitaxel o docetaxel y carboplatino, por el hecho de que estos tumores normalmente no expresan cifras elevadas de antígeno prostático específico sérico. Se pueden utilizar métodos para monitorear las respuestas, como el aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH), la fosfatasa alcalina (FAL) o el antígeno carcinoembrionario (CEA).

Tratamiento quirúrgico

Prostatectomía radical y/o linfadenectomía

Preparación

- Requiere de una evaluación general por el urólogo y el anestesiólogo, para lo que se deben explorar los antecedentes locales de radioterapia, cirugías previas,

hernias, entre otros. El paciente debe tener realizados estudios de extensión con un adecuado estadiamiento (etapas tempranas, expectativa de vida mayor de 5 años, ECOG 0, no comorbilidades descompensadas, consentimiento informado del paciente y familiares por la presencia de posibles complicaciones).

- Utilización de antibiótico profiláctico (ej. cefalosporina de primera generación) y enema evacuante previo.

Técnica quirúrgica

- Preparación de la piel.
 - Colocación de sonda vesical Foley.
 - Acceso extraperitoneal con incisión abdominal baja, desde el pubis hasta la región periumbilical.
 - Se expone el espacio de Retzius, previa movilización cefálica del peritoneo, para visualizar el tejido linfático entre la hipogástrica e iliaca externa.
 - Exposición superoanterior de la próstata.
 - Incisión de la fascia endopélvica.
 - Sección del ligamento puboprostático, ligadura del complejo venoso dorsal, disección apical, división del complejo venoso, división uretral.
 - Identificación y preservación de las bandeletas.
 - Disección cefálica, disección y ligadura de los pedículos laterales, sección del cuello vesical y resección de las vesículas seminales.
 - Reconstrucción del cuello y anastomosis vesicouretral; se comprueba permeabilidad de la anastomosis.
 - Se coloca sonda Foley 20 ch.
 - Cierre por planos.
 - La sonda se mantiene por un periodo de 7 a 14 días.
- Técnica de Walsh.

Prostatectomía de rescate

Consiste en erradicar el cáncer después de la radioterapia, lo que aumenta las complicaciones. Se indica en pacientes con buen estado general, expectativa de vida de más de 15 años y enfermedad localizada clínicamente. El paciente debe conocer la alta morbilidad y aceptar el procedimiento. La técnica quirúrgica no difiere de la prostatectomía clásica, la diferencia está en las características del tejido.

Técnica laparoscópica

Basada en los principios de la cirugía abierta con abordaje transperitoneal o extraperitoneal, con mayor maniobrabilidad y resultados similares (aún en desarrollo en Cuba, no institucionalizado).

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia conformacional 3D, se considera el estándar de tratamiento para el cáncer de próstata localizado y localmente avanzado. Se evidencia un incremento significativo en el control de la enfermedad con un 30 % de aumento del control bioquímico del antígeno prostático específico a 5 años, disminución de la positividad en biopsias posradioterapia e incremento en la supervivencia libre de recaída clínica y bioquímica.

La dosis total establecida es de 70 a 72 Gy, con dosis convencionales diarias de 180 a 200 Gy, aplicadas en 36 o 41 sesiones, de lunes a viernes. En el campo a irradiar se deben incluir las vesículas seminales y los ganglionares regionales.

Existen otras indicaciones para la terapia con radiaciones, como en la metástasis ósea significativamente sintomática, sobre todo cuando se compromete la región sustentadora del peso (columna, cadera, fémur y tibia), en la base del cráneo a pacientes con síndrome vestibular periférico (mareos) y en la enfermedad ósea.

Es imperativo que la radioterapia se oriente solamente a los puntos críticamente relevantes, ya sea por síntomas o porque el sitio represente un riesgo de vida o disfunción (compresión del canal medular), para preservar al máximo la reserva medular y su recuperación ante la acción mielosupresora de los agentes quimioterapéuticos posteriores, en particular los taxanos.

Eventos adversos

Entre los eventos adversos que se manifiestan en el tratamiento con radioterapia están: cistitis aguda, proctitis y, a veces, enteritis. Generalmente estos trastornos son reversibles, aunque pueden ser crónicos y rara vez exigen una intervención quirúrgica.



Cáncer de próstata resistente a la castración

El cáncer de próstata resistente a la castración se manifiesta cuando existen valores elevados de antígeno prostático específico en al menos dos muestras consecutivas, con dos a tres semanas de diferencia entre ellas, o cuando el valor del nadir de este es dos o más veces mayor, con valor de testosterona sérica en nivel de castración (menor de 1,72 nmol/L; 0,5 ng/mL o 50 ng/L), a pesar de mantener el tratamiento ablativo hormonal y después de, al menos, dos maniobras hormonales.

Este escenario se puede presentar de varias formas, por lo que para definirlo es preciso considerar la presencia o no de metástasis y sus sitios, la ECOG del paciente, síntomas y el tratamiento previo recibido.

Para su mejor atención se recomienda utilizar la subdivisión sugerida por la Asociación Americana de Urología (AUA) y que se relaciona a continuación.

1. Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

- Ensayo clínico.
- Vigilancia activa (si hay aumento del PSA ≥ 10 meses).
- Cambio de maniobra hormonal o secundaria (si PSADT < 10 meses).
- Adición de antiandrógenos.
- Retiro de antiandrógenos.
- Ketoconazol 200 mg cada 8 h + 5 mg prednisona 2 veces/día, por vía oral.
- Corticoesteroides: prednisona 5 mg/día o dexametasona 0,75 a 1 mg/día, por vía oral.
- Esteroides: dietilestilbestrol (DEEB 2 a 2,5 mg diarios) más ácido acetilsalicílico 81 a 100 mg.

Nota: A estos pacientes se les debe realizar un seguimiento estrecho, continuo y si el PSA se mantiene aumentado, se valorará realizar estudios por imágenes para determinar la aparición de metástasis.

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico

Para evaluar el tratamiento en estos pacientes, se deben tener en cuenta cinco elementos fundamentales:

- Si es sintomático o no.
- Si ha recibido quimioterapia previa (docetaxel).
- El estado general (ECOG) con control de comorbilidades.
- Si las metástasis son óseas (menos de tres sitios) y/o ganglionares o viscerales (pulmón e hígado) y/o con más de cuatro sitios óseos.
- La expectativa de vida menor o mayor de dos años.

2. Pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos (ECOG 0-1)

La expectativa de vida mayor de seis meses.

- Bloqueo hormonal y/o inmunoterapia.
- Valorar inclusión en ensayos clínicos.
- Quimioterapia (docetaxel) en casos seleccionados.

3. Pacientes sintomáticos metastásicos con enfermedad resistente a la castración hormonal

Pacientes sintomáticos con enfermedad metastásica ósea (oligometastásica):

- Uso de terapia para resorción ósea (ácido zoledrónico 4 mg intravenoso cada 28 días o trimestral).
- Tratamiento del dolor (uso de escalera analgésica).
- Corticoesteroides (prednisona o dexametasona diarias por vía oral a bajas dosis).
- Radioterapia sobre sitios óseos de carga o fracturas patológicas.
- Docetaxel 75 mg/m² intravenoso, cada 21 días por 10 ciclos + prednisona 5 mg, 2 veces/día por vía oral (I, A).

Pacientes sintomáticos con enfermedad visceral y/o multimetastásica:

- Docetaxel 75 mg/m² intravenoso, cada 21 días por 10 ciclos + prednisona 5 mg, 2 veces/día por vía oral (I, A).
- Quimioterapia alternativa (mitoxantrone 12 mg/m² intravenoso, cada 21 días).
- Tratamiento hormonal secundario.

4. Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, con quimioterapia previa (docetaxel) y ECOG 0

- Reinducción con quimioterapia (docetaxel 75 mg/m² intravenoso, cada 21 días por 10 ciclos + prednisona 5 mg por vía oral 2 veces/día).
- Ensayo clínico.
- Tratamiento paliativo con bloqueo hormonal y terapia de soporte.
- Ketoconazol + prednisona.

5. Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, con quimioterapia previa y ECOG ≥ 2

- Tratamiento sintomático paliativo.
- En casos seleccionados, reinducir quimioterapia según funcionamiento hepático y renal.
- Ensayo clínico.

6. Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, sin quimioterapia previa y ECOG ≥ 2

- Tratamiento paliativo sintomático.
- Tratamiento de soporte.
- Quimioterapia en casos individuales seleccionados.

Tratamiento de soporte

Objetivos del tratamiento:

- Paliar los síntomas (principalmente el dolor).
- Prevenir las complicaciones esqueléticas.
- Mejorar la calidad de vida.

El dolor por metástasis ósea es motivo frecuente de asistencia de los pacientes a consulta; el tratamiento es multidisciplinario y se pueden emplear radioterapia, cirugía y bifosfonatos.

Antes y durante el tratamiento, el dolor debe ser evaluado y medido, se recomienda utilizar la escala nacional validada para tales efectos (Instrumento Calidad de Vida para Pacientes con Cáncer de Próstata, de la Dra. Josefina Lugo del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología).

El ácido zoledrónico se indica a pacientes con lesiones óseas (demostradas por tomografía axial computarizada, resonancia magnética o gammagrafía ósea), bajo chequeo y evaluación periódica de la función renal y la hemoglobina.

Tratamiento

Ácido zoledrónico: se indican 4 mg intravenoso, cada 4 semanas o trimestral, a pacientes con metástasis óseas demostradas y en los de alto y muy alto riesgo de osteopenia importante durante el tratamiento hormonal. En aquellos con bajo, muy bajo o riesgo intermedio (I, A), no se recomienda como profilaxis.

El objetivo principal de este tratamiento es evitar o retrasar alteraciones esqueléticas asociadas, como las fracturas patológicas, cirugía y radioterapia por compresión medular.

Pueden aparecer eventos adversos como anemia, fiebre, edema, fatiga y mialgias, entre las más frecuentes, y en un porcentaje menor, necrosis de la mandíbula, por lo que a todos los pacientes se les recomienda la revisión estomatológica antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico; además de indicarles calcio y vitamina D diarios por vía oral y la ingesta adecuada de líquidos.

Terapia hormonal de segunda línea

El cáncer de próstata resistente a la castración no es necesariamente hormonoindependiente, algunos pacientes con ablación androgénica en progresión pueden ser beneficiados con una segunda línea de tratamiento hormonal y entre el 14 y el 75 % obtienen respuesta bioquímica (PSA), aunque excepcionalmente se obtiene una respuesta objetiva.

Los esquemas de hormonoterapia, quimioterapia y tratamiento de soporte, propuestos para utilizar en los servicios de Urología y Oncología Clínica para el cáncer de próstata, se refieren en el Anexo 3.

Seguimiento

Pautas del seguimiento según conducta inicial

Tratamiento definitivo inicial:

- Antígeno prostático específico cada 6 a 12 meses por 5 años y continuar anualmente.
- Examen dígito-rectal anual (puede omitirse si antígeno prostático específico y los controles previos son normales).

N+ o M+:

- Examen físico completo y antígeno prostático específico cada 3 a 6 meses, imágenes específicas ante algún sitio sintomático.
Todos los pacientes tendrán seguimiento cada tres meses en consulta especializada de cáncer prostático.
- Examen clínico: cada tres meses, en los primeros dos años, los grupos de muy bajo riesgo, bajo riesgo y riesgo intermedio favorable, mientras dure el tratamiento hormonal, y luego cada seis meses. En los grupos de alto riesgo, riesgo intermedio desfavorable, cada tres meses. Se deberá enfatizar en la educación del paciente para la detección de síntomas metastásicos o secuelas del tratamiento.
- Examen hemoquímico: en cada control y cada tres meses.
- Ecografía: cuando se sospeche recidiva local, después de radical de próstata.
- Antígeno prostático específico: la periodicidad deberá ser entre 3 y 6 meses, según decisión médica, tratamiento recibido y grupo de riesgo.

- Posprostectomía radical curativa: PSA < 0,2 ng/mL (a 2 meses).
- Para radioterapia externa curativa y/o bloqueo hormonal: PSA < 1,0 ng/mL (entre 6 y 12 meses).
- Bajo tratamiento hormonal solo: PSA < 4 ng/mL.
- Biopsia prostática evolutiva: en los casos que presenten lesiones de bajo riesgo de recaída o neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, y con expectativa mayor de un año con vigilancia activa, se deberá repetir la biopsia cada año.
- Otros estudios: solo si existe sospecha clínica de metástasis, recurrencia o progresión de estas:
 - Gammagrafía ósea.
 - Ecografía abdominal.
 - Tomografía axial computarizada de abdomen superior o de pelvis.
 - Resonancia magnética de pelvis.
 - Radiografía de tórax.

Evaluación de los resultados

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	Porcentaje de especialistas urólogos y personal auxiliar entrenado en el contenido del protocolo de actuación	>95 %
	Porcentaje de aseguramiento instrumental y equipos médicos según protocolo de actuación	>95 %
Recursos materiales	Porcentaje de disponibilidad de medicamentos expuestos en el protocolo de actuación	>95 %
	Porcentaje de recursos para la aplicación de investigaciones	>95 %
Organizativos	Porcentaje de disponibilidad de diseño organizativo para aplicar el protocolo de actuación	95 %
	Porcentaje de planillas de recogida de datos del protocolo de actuación/pacientes atendidos	100 %
	Porcentaje de base de datos electrónica y planillas incluidas	100 %
Indicadores de proceso		Estándar
Porcentaje de pacientes diagnosticados en el centro, vistos en consulta central de cáncer de próstata		> 95 %
Porcentaje de pacientes vistos en consulta especializada antes de 28 días del diagnóstico		>90 %
Porcentaje de pacientes con criterio de hormonoterapia con esquemas acorde al protocolo		>95 %
Porcentaje de pacientes criterio de radioterapia con metodología acorde al protocolo		>90 %
Porcentaje de pacientes criterio de quimioterapia con esquemas acorde al protocolo		>95 %
Porcentaje de pacientes con marcadores tumorales indicados en el seguimiento		>95 %
Porcentaje de pacientes perdidos de seguimiento		<10 %

Indicadores de resultados		Estándar
Porcentaje de supervivencia global a 5 años en tratados con prostatectomía radical		>70 %
Porcentaje de supervivencia global a 5 años en pacientes tratados con radioterapia	T1	>82 %
	T2	>80 %
	T3	>65 %
Porcentaje de supervivencia libre de recaída local a 5 años en pacientes tratados con radioterapia	T1	>90 %
	T2	>85 %
	T3	>75 %
Mediana de supervivencia (en meses) en pacientes con enfermedad avanzada tratados con bloqueo hormonal total		>32 %
Mediana de supervivencia (en meses) en pacientes hormonorrefractarios tratados con quimioterapia		>12 %
Tasa de complicaciones en pacientes tratados con cirugía		<10 %
Tasa de mortalidad perioperatoria y operatoria en tratados con cirugía		<1,5 %
Tasa de toxicidad grado III en pacientes tratados con braquiterapia		<8 %
Tasa de toxicidad grado III en pacientes tratados con teleterapia		<15 %



Bibliografía

- Chow E, Harris K, Fan G (2007). Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J ClinOncol*. 25:1423-1436.
- DR, Pond GR, Soban F (2008). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J ClinOncol*. 26:242-245.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg-Pathol*; 40:244-252.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjöberg DD, et al. (2016). A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *EurUrol*; 69:428-435.
- González J, Soriano J, Galán Y, Guerra-Yi M (Eds). (2004). Cáncer de Próstata. En: *Guía de recomendaciones. Diagnóstico y tratamiento en cáncer*. SOCECAR; pp. 18-24.
- Leitzmann MF, Rohrmann S (2012). Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *ClinEpidemiol*. 4:1-11.
- Ma TM, Tosoian JJ, Schaeffer EM, et al. (2017). The role of multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy in active surveillance. *EurUrol*; 71:174-180.
- Mathieu R, Moschini M, Beyer B, et al. (2017). Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: a multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*.
- Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. (2018). *Anuario Estadístico de Salud*. ISSN: versión impresa 1561-4425.
- Mohler et al. (2018). *NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network)*. Prostate cancer V 4.
- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. (2015). Cancer of the prostate: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 26 (Suppl 5): v69-v77.
- Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. (2018). Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*; 392:2353-2366.
- Sanda HG (2017). American Urological Association Education and Research, clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline.
- Sanda MG, Dunn RL, Michalski J (2008). Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 358:1250-1261.
- Segal RJ, Reid RD, Courneya KS (2003). Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J ClinOncol*. 21:1653-1659.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2017). Cancer statistics. *Cancer J Clin*; 67:7-30.
- Tannock IF, de Witt R, Berry WR (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 351:1502-1512.
- Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA (2008). Efficacy of low dose dexamethasone in castration refractory prostate cancer. *BJU Int*. 101:440-443.



Anexos

Anexo 1. Clasificación TNM. Versión 8. 2017

Clasificación TNM v.8, 2017. UICC		
TX	Tumor primario que no puede ser evaluado	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
T1	Tumor clínicamente no aparente, no palpable, ni imagen visible	
	T1a	Descubrimiento histológico incidental del tumor en 5 % o menos del tejido resecado
	T1b	Tumor incidental en más del 5 % del tejido resecado
	T1e	Tumor identificado por biopsia en uno o ambos lados, pero no palpable, a causa de PSA elevado
T2	Tumor palpable y confinado a la próstata *	
	T2a	El tumor afecta la mitad de un lóbulo o lado o menos
	T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo o lado, pero no los dos
	El tumor interesa ambos lóbulos	
	T2c	El tumor afecta ambos lóbulos o lados
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática (extraprostático) que no fija la glándula o no infiltra estructuras adyacentes.	
	T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
	T3b	El tumor invade las vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes más allá de vesículas seminales (cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores, pared de la pelvis)	

Categoría N	Ganglios linfáticos regionales
NX	Los ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados
N0	No existe metástasis ganglionar linfática regional
N1	Hay metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es) pélvicos, hipogástricos, obturador, iliaco, sacro, presacro y promontorio

Categoría M	Metástasis a distancia*
MX	No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
	M1a Ganglios linfáticos no regionales
	M1b Huesos
	M1c Otros sitios con enfermedad ósea o sin esta

Etapa	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA<10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA<10	Gleason ≤ 6
	T1-2a	N0	M0	PSAX	Gleason X
II A	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA~10 <20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA~10 <20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA<20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA<20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSAX	Gleason X
	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA~20	Cualquier Gleason
IIB	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≤ 8
	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
III	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Anexo 2. Categorías de nivel de evidencia y grado de recomendación por consenso internacional (NCCN, ESMO)

Categorías de prueba y consenso de la NCCN

Categoría 1. Con base en las pruebas de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es adecuada

Categoría 2A. Con base en las pruebas de bajo nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es adecuada

Categoría 2B. Con base en las pruebas de bajo nivel, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es adecuada

Categoría 3. Con base en las pruebas de cualquier nivel, existe una discrepancia significativa de la NCCN en que la intervención es adecuada

Anexo 3. Esquemas de tratamientos sistémicos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata

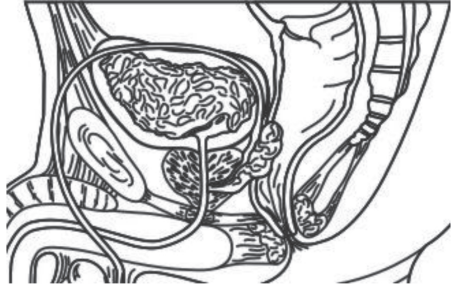
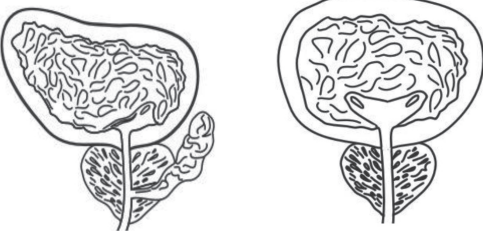
Esquema terapéutico	Dosis	Vía de administración	Intervalo
Tratamiento hormonal			
Goserelina	10,8 mg	s.c.	Cada 12 sem
Flutamida	250 mg	v.o. (3 veces/día)	Diario
Bicalutamida	50 mg	v.o. (*)	Diario
Bicalutamida	150 mg	v.o. (**)	Diario
Dietilestilbestrol (DEEB) (asociado a ASA 100 mg)	2-2,5 mg/día	v.o.	Diario
Tratamiento con quimioterapia			
Mitoxantrone/prednisona (ciclos cada 21 días)			
Mitoxantrona	12 mg/m ²	i.v.	Día 1 cada 21 días
Prednisona	5 mg	v.o. (2 veces/día)	Diario
Docetaxel/prednisona (ciclos cada 21 días)			
Docetaxel	75 mg/m ² /día	i.v. (1 h infusión)	Día 1 cada 21 días
Prednisona	5 mg	v.o. (2 veces/día)	Diario
EP (ciclos cada 21 días) (variedad neuroendocrino)			
Cisplatino o	20 mg/m ² /día	i.v. (1 h infusión)	Días 1-5
Carboplatino	350 mg/m ² /día	i.v. (1 h infusión)	Día 1
Etopósido	100 mg/m ² /día	i.v. (1 h infusión)	Días 1-5
Taxanos/CBDCA (ciclos cada 21 días)			
Carboplatino	350 mg/m ² /día	i.v. (1 h infusión)	Día 1
Docetaxel o	75 mg/m ² /día	i.v. (1 h infusión)	Día 1
Paclitaxel	175 mg/m ² /día	i.v. (3 h infusión)	Día 1
Tratamiento bifosfonatos			
Ácido zoledrónico (ciclos cada 4 semanas, 3 o 6 meses)			
Ácido zoledrónico	4 mg	i.v. (20 min)	Día 1

(*) Bloqueo androgénico total (**) Monoterapia

Anexo 4. Modelo de la especialidad

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
ONCOLOGÍA
MODELO 68-26-01

UROLOGÍA (PRÓSTATA)

I-REMISIÓN					
REMITIDO POR : ☐ No remitido ☐ Atención primaria ☐ Programa de control ☐ Atención secundaria					DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO ☐ No ☐ Si
II-ANAMNESIS					
1. MOTIVO DE CONSULTA ☐ 1. Polaquiuria nocturna ☐ 4. Hematuria ☐ 7. Adenopatías ☐ 2. Retención urinaria ☐ 5. Dolor óseo ☐ 8. Otro ☐ 3. Disuria ☐ 6. Hemospermia					
2. PRIMER SÍNTOMA: _____					
3. TIEMPO DE APARICIÓN					
Días Meses Años					
III- ANTECEDENTES					
1. PERSONALES ☐ Ninguno ☐ Ingestión de alcohol ☐ Hematuria ☐ Tabaquismo ☐ Sepsis urinaria ☐ Trauma ☐ ITS ☐ Neoplasia maligna Cual neoplasia: _____			2. FAMILIARES DE CÁNCER DE PRÓSTATA ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido 3. FAMILIARES DE OTRA NEOPLASIA ☐ No ☐ Si ☐ Desconocido Cual neoplasia: _____		
IV- EVALUACIÓN CLÍNICA					
1. CARACTERÍSTICAS LOCALES CONSISTENCIA SUPERFICIE LÍMITES MOVILIDAD ☐ Blanda ☐ Regular ☐ Bien definidos ☐ Fijo ☐ Dura ☐ Irregular ☐ Mal definidos ☐ Móvil ☐ Pétreo					
2. TAMAÑO DE LA LESIÓN (DIÁMETRO MAYOR) mm					
3. LOCALIZACIÓN ☐ Lóbulo derecho ☐ No ☐ Lóbulo izquierdo ☐ Iliacas ☐ Lóbulo medio ☐ Inguinales ☐ Otras					
4. ADENOPATÍAS ☐ No ☐ Iliacas ☐ Inguinales ☐ Otras					
5. PERFORMANCE STATUS ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4					
1ER APELLIDO			2DO APELLIDO		NOMBRE (ES)
NO. HISTORIA CLÍNICA	NO. CARNET DE IDENTIDAD:		SEXO ☐ M ☐ F	EDAD	FECHA DE INSCRIPCIÓN: (dd/mm/aa)

V-COMPLEMENTARIOS									
1.LABORATORIO			2.OTROS ESTUDIOS		Pos	Neg	Pos.		Neg
☐ PSA		ng/ml	☐ Rayos X tórax		☐	☐	☐ TAC tórax	☐	☐
☐ Fosfatasa ácida prostática		mg/dl	☐ Ultrasonido abdomen		☐	☐	☐ TAC abdomen	☐	☐
☐ Fosfatasa alcalina		UI/l	☐ Ultrasonido transrectal		☐	☐	☐ TAC pelvis	☐	☐
			☐ Gamagrafía ósea		☐	☐	☐ RMN	☐	☐
VI- ANATOMÍA PATOLÓGICA									
No. Biopsia: _____			Fecha diagnóstico: (dd/mm/aa) _____				Marcadores	Pos	Neg
Diagnostico Topografico: _____							_____	☐	☐
Diagnostico Morfológico: _____							_____	☐	☐
Diagnosticado en: _____							_____	☐	☐
Grado de diferenciación:			Base del diagnóstico:						
☐ Diferenciado			☐ Indiferenciado			☐ E. Clínico		☐ P. Bio. Immunol	
☐ Moderadamente diferenciado			☐ No determinado			☐ Inv. Clínica		☐ Citología	
☐ Poco diferenciado			☐ No procede			☐ Cirugía		☐ Citogenética	
						☐ Hematología		☐ Descono.	
						☐ Histología			
						☐ Otras			
VII-ESTADIAMIENTO									
TNM: T _____ N _____ M _____			Metástasis a distancia:						
pTNM: pT _____ pN _____ pM _____			☐ Ninguna ☐ Pulmón Pleura ☐ Hígado ☐ Ovario ☐ Otras						
			☐ Hueso ☐ Ganglios Dist ☐ Cerebro ☐ Piel y TCS ☐ Desc.						
Etapa Clínica:					Extensión clínica:				
☐ In Situ ☐ Ic ☐ IIc ☐ IIIc ☐ IVc					☐ In situ ☐ Ext. directa y linf. regionales				
☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ Desconocido					☐ Localizado ☐ Metástasis a distancia				
☐ Ia ☐ IIa ☐ IIIa ☐ IVa ☐ No procede					☐ Extensión directa ☐ No aplicable				
☐ Ib ☐ IIb ☐ IIIb ☐ IVb					☐ Linfático regionales ☐ Desconocido				
VIII-TRATAMIENTO									
En otro centro		En la Institución		Tratamiento planificado:				Inclusión en EC	
☐ No		☐ No		☐ Ninguno ☐ Radioterapia ☐ Hormonoterapia ☐ Otra				☐ Si ☐ No	
☐ Parcial		☐ Parcial		☐ Cirugía ☐ Quimioterapia ☐ Inmunoterapia ☐ Desc.				Cual?: (poner código)	
☐ Completo		☐ Completo		Si otra: ¿Cuál? _____					
DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO									
1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: ☐ No ☐ Si					2. TRATAMIENTO RADIOTERAPIA: ☐ No ☐ Si				
Tipo de cirugía: _____					Tipo: _____				
Fecha: (dd/mm/aa) _____					Fecha inicio: (dd/mm/aa) _____				
					Fecha final: (dd/mm/aa) _____				
					Dosis Total _____ Gy Fracción: _____ Gy				
3. HORMONOTERAPIA ☐ No ☐ Si					4. TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA: ☐ No ☐ Si				
☐ Castración ☐ BMA ☐ B. Androgénico ☐ Otro					Esquema: _____ No Ciclos ____				
¿Describir cuál (es)? _____					Fecha inicio: (dd/mm/aa) _____				
Fecha inicio: (dd/mm/aa) _____					Fecha final: (dd/mm/aa) _____				
Fecha final: (dd/mm/aa) _____									
OTRO TRATAMIENTO: Cual? _____									
XI- RESPUESTA AL TRATAMIENTO									
Evaluación de la respuesta. ☐ RC ☐ RP ☐ EE ☐ EP ☐ No procede Fecha: _____									
Observaciones:									
Medico: _____					RP: _____		Firma: _____		

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata

Según la Organización Mundial de la Salud, muchos cánceres se pueden prevenir, otros, detectar en las primeras fases de su desarrollo para ser tratados y curados, incluso enlentecer su progresión en etapas avanzadas, controlar o reducir el dolor y ayudar a los pacientes y familiares a sobrellevar la carga.

Teniendo en cuenta dichas recomendaciones y la experiencia acumulada durante los años de Revolución en materia de salud, fue creada la Sección Independiente para el Control del Cáncer (SICC) en el Ministerio de Salud Pública de Cuba, con la misión de dirigir el Programa Integral para el Control del Cáncer (PICC), generar y evaluar la estrategia nacional y coordinar la colaboración intersectorial y de la población, para direccionar el sistema de acciones que movilicen las reservas de eficacia a nivel social, y optimicen los recursos.

La SICC funciona como interfaz coordinadora y trabaja en y con equipos de forma presencial y a distancia, a través de la Red de Control del Cáncer. En correspondencia se ha elaborado un paquete educativo del PICC, dedicado a propiciar su cumplimiento, e inducir desde la gestión del conocimiento, la socialización de las nuevas formas de organización establecidas para el control de esta enfermedad.

La presente edición proporcionará las recomendaciones para la buena práctica basada en la mejor evidencia clínica disponible, con el objetivo de estandarizar la atención, alcanzar el diagnóstico en el menor tiempo, indicar el tratamiento adecuado, incrementar la supervivencia, mejorar su calidad de vida y disminuir la mortalidad de los pacientes con cáncer de próstata.

Se pretende responder satisfactoriamente a las necesidades de pacientes y familiares, al tiempo que se intenta contribuir a su actualización, para facilitar la tarea de los profesionales que laboran en los servicios de urología y oncología de las diferentes instituciones de salud.



www.ecimed.sld.cu

