



# 10

## Anexos





## ANEXO 1

### HOJA DE RUTA DEL PACIENTE

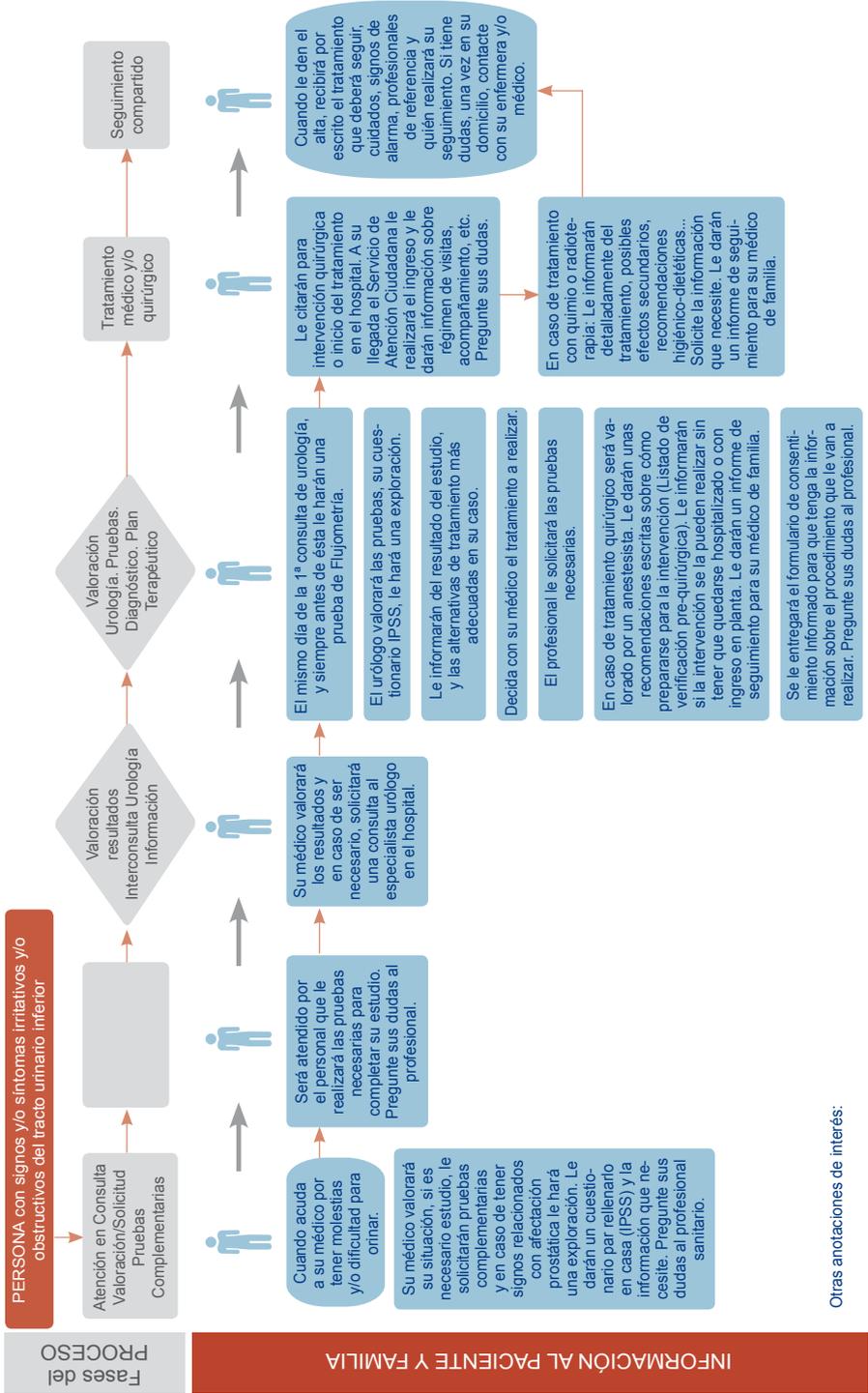
La Hoja de Ruta del paciente es una herramienta de información para el paciente y/o su familia, donde se recoge información específica y de utilidad sobre el desarrollo del PAI.

Su objetivo es facilitar el conocimiento del PAI, identificando las fases del proceso de atención, los ámbitos de actuación, los profesionales que intervienen, las actividades a desarrollar, la información y demás elementos que siempre deben estar presentes (los tiempos de respuesta, los puntos críticos para la seguridad, la continuidad de la atención, la educación para la salud, los cuidados, etc.).

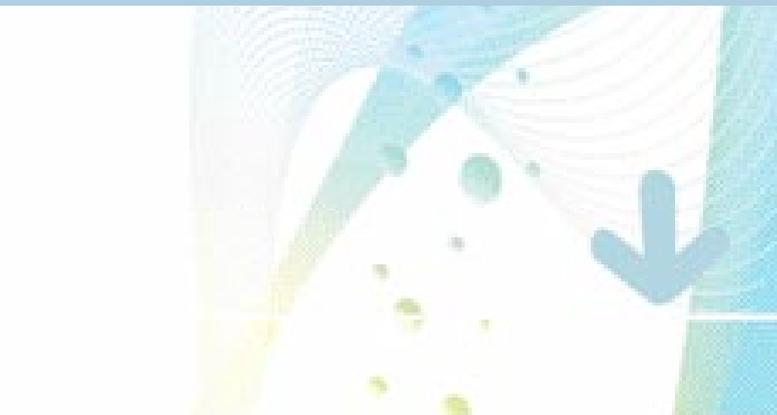
Será en el momento de la implantación del PAI, y desde cualquier ámbito de la atención sanitaria, cuando los centros y sus profesionales, en función de las características específicas de su entorno, tendrán que elaborar y adaptar la Hoja de Ruta del Paciente del PAI HBP/CAP, considerándola como elemento fundamental de información y guía para el paciente y los profesionales en el desarrollo del PAI.

La Hoja de Ruta del Paciente la abrirá el profesional que incluye al paciente en el PAI, se le entregará al paciente y/o su familia explicándole el objeto de la misma e iniciando así el proceso de información continua entre el paciente y/o su familia y los profesionales que intervienen en las distintas fases del desarrollo del PAI.

PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO HBP / CÁNCER DE PRÓSTATA - HOJA DE RUTA DEL PACIENTE



Otras anotaciones de interés:



## ANEXO 2

### INTERNATIONAL PROSTATE SYMPTOM SCORE (IPSS)<sup>11</sup>

**Valoración de la severidad de los STUI y calidad de vida - ÍNDICE INTERNACIONAL DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS**

	Nunca	Menos de 1 vez cada 5	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
<b>1.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
<b>2.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
<b>3.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
<b>4.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
<b>5.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
<b>6.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
<b>7.</b> Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

< 8 puntos: Leve      8 a 19 puntos: Moderada      > 20 puntos: Severa

Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
0	1	2	3	4	5	6

Puntuación  $\geq 4$ : afectación significativa de la calidad de vida del paciente



## ANEXO 3

### MANEJO DE LA RETENCIÓN AGUDA DE ORINA

## Consideraciones iniciales

**La retención urinaria tiene un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes.**

Tiene 3 formas de presentación<sup>22</sup>:

- **Retención aguda:** Es la incapacidad brusca para orinar, asociada a dolor y a la presencia de una distensión de la vejiga, que se puede palpar cuando el paciente es explorado (se desarrolla en un periodo de varias horas). El dolor puede llegar a ser insoportable y puede ser descrito como similar al causado por el paso de un cálculo renal. La vejiga puede contener entre 500 ml y 1 litro de orina. Puede ser espontánea o precipitada por algún evento.
- **Retención crónica:** Es el desarrollo gradual (en meses o años) de la incapacidad para vaciar la vejiga completamente, asociada a la presencia de una distensión de la vejiga, que se puede palpar cuando el paciente es explorado. La naturaleza insidiosa de la aparición de la enfermedad significa que la vejiga se expande lo suficientemente lenta como para que no haya dolor.
- **Retención aguda sobre crónica:** Es el desarrollo abrupto de retención aguda en un paciente que previamente tenía retención crónica, ya sea conocida o no.

La retención aguda de orina (RAO), a pesar de ser frecuente, está sujeta a una gran variabilidad, en su manejo. También el uso del sondaje vesical está sujeto a una gran variabilidad, y de hecho su prevalencia global de uso es desconocida.

El sondaje vesical aumenta el riesgo de adquirir una infección del tracto urinario, que es mayor cuanto más duradero sea. El riesgo de contraer bacteriuria es de aproximadamente el 5%, por cada día de sondaje. Los pacientes que desarrollan una infección del tracto de orina tienen un riesgo posterior de desarrollar bacteriemia del 1.4% y de éstos, 13-30% mueren<sup>23</sup>.

## Consideraciones generales sobre el sondaje vesical<sup>23</sup>:

- A. La evaluación previa debe tener en cuenta el posible impacto sexual, físico, social, psicológico y ambiental del sondaje vesical.
- B. La elección de material del catéter vendrá determinada por la duración máxima esperada del sondaje. Los catéteres generalmente se clasifican como de corto plazo (máximo de 4 semanas de duración) o de largo plazo (máximo de 12 semanas de duración).
- C. Para el sondaje uretral hay que seleccionar el catéter más pequeño posible, por lo general de 10-12Ch<sup>23</sup> para una mujer, o de 12-14Ch para un hombre, con un balón de 10 ml. Ocasionalmente, los pacientes con enfermedades urológicas pueden requerir la sonda y el globo de mayor calibre<sup>23</sup>.
- D. El sondaje es un procedimiento aséptico, por lo requiere una técnica aséptica.
- E. Mantener el sistema cerrado es esencial para prevenir la infección.
- F. La bolsa de drenaje debe estar colocada por debajo del nivel de la vejiga para permitir un buen drenaje, la colocación incorrecta, incluso por un espacio corto

tiempo está relacionado con mayores tasas de infección. Debe cambiarse con 2/3 de volumen.

- G. Para pacientes que deambulan, se debe utilizar una bolsa de pierna, con una buena sujeción para minimizar el trauma de cuello de la vejiga. La bolsa de pierna tiene que ser del tamaño adecuado para permitir la descarga y el tubo de entrada debe tener la longitud correcta para evitar torceduras y / o presión en el cuello de la vejiga.
- H. Las muestras para urocultivo deben ser obtenidas del tubo de drenaje utilizando una técnica aséptica, no de la bolsa de drenaje. Nunca recoger una muestra de orina de la bolsa de drenaje.
- I. La transferencia de la muestra se debe realizar a un recipiente estéril de 30 ml que contienen cristales de ácido bórico (tapa roja). La muestra debe ser enviada al laboratorio dentro de las 2 horas de su recogida o refrigeradas a 4° C hasta su recogida, que debe ser antes de 24 h.
- J. La profilaxis antibiótica rutinaria no debería utilizarse salvo en los pacientes que tienen antecedentes de infecciones urinaria asociadas al sondaje o una lesión valvular cardíaca, defectos del tabique septal, ductos o prótesis valvular.
- K. Hay poca evidencia sobre otros aspectos relacionados con el manejo del sondaje vesical tales como el pinzamiento de la sonda antes de la retirada<sup>24</sup>.

### **Bacteriuria asintomática asociada al sondaje vesical e infección urinaria asociada al sondaje vesical (CA-UTI)<sup>25</sup>.**

La manera más efectiva para reducir la incidencia de la bacteriuria y la CA-UTI es reducir el uso del sondaje urinario: restringiéndolo a pacientes que tienen indicaciones claras y retirando la sonda tan pronto como sea posible.

- A. La **bacteriuria asintomática asociada al sondaje vesical** se define por la presencia de 105 unidades de una especie bacteriana /ml, en una muestra de orina de la sonda de un paciente en ausencia de síntomas compatibles de infección del tracto urinario (A-III).
- B. La **infección urinaria asociada al sondaje vesical (CA-UTI)** se define por la presencia de síntomas o signos compatibles con infección del tracto urinario sin ninguna otra fuente identificada de infección, junto a 103 unidades de una especie bacteriana/ml, en una sola muestra de orina del catéter o en una muestra de orina de un paciente cuya sonda ha sido eliminado en las últimas 48 h (A-III). Los signos y síntomas compatibles con la CA-UTI incluyen la aparición o el empeoramiento de la fiebre, escalofríos, alteración del estado mental, malestar general, o letargo sin ninguna otra causa identificada; dolor en el ángulo costovertebral, hematuria aguda, molestias pélvicas, y en aquellos pacientes cuyo sondaje fue retirado: disuria, micción urgente o frecuente, dolor suprapúbico.
- C. La presencia, ausencia, o el grado de piuria no debe ser utilizada para diferenciar la bacteriuria de la CA-UTI (A-II).
- D. La piuria que acompaña a la bacteriuria no debe interpretarse como una

- indicación para el tratamiento antimicrobiano (A-II).
- E. La ausencia de piuria en un paciente sintomático sugiere un diagnóstico diferente de CA-UTI (A-III).
  - F. La presencia o ausencia de orina olorosa u oscura, por sí sola, no debe ser utilizada para diferenciar la bacteriuria de la CA-UTI, o como una indicación para un urocultivo o tratamiento antimicrobiano (A-III).
  - G. La sonda vesical debe retirarse tan pronto como sea posible, para reducir el riesgo de bacteriuria y CA-UTI (A-II).
  - H. La profilaxis antibiótica no debe ser utilizada, rutinariamente, en los pacientes con sondaje vesical a corto plazo (A-III) o a largo plazo (A-II), incluidos los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos, para reducir la bacteriuria o la CA-UTI debido a la aparición de resistencias bacterianas.
  - I. La limpieza diaria del meato con povidona yodada, sulfadiazina argéntica, o agua y jabón no está recomendada de uso rutinario en los hombres o las mujeres con sondas uretrales permanentes para reducir la bacteriuria (A-I).
  - J. La irrigación de la sonda vesical con antimicrobianos no debe realizarse, de manera rutinaria, para reducir o erradicar la bacteriuria o LA CA-UTI (A-II) en pacientes con sondaje permanente.
  - K. La irrigación de la sonda con solución salina no debe usarse de forma rutinaria para reducir la bacteriuria y la CA-UTI o la obstrucción en pacientes con sondaje vesical a largo plazo (BII).
  - L. Los datos son insuficientes para hacer una recomendación sobre si el cambio rutinario de la sonda (por ejemplo, cada 2-4 semanas) en pacientes con sondaje permanente a largo plazo reduce el riesgo de bacteriuria o CA-UTI.
  - M. Se debe obtener una muestra de orina para urocultivo antes de iniciar la terapia antimicrobiana para tratar la CA-UTI debido a la amplia gama de posibles microorganismos y la mayor probabilidad de resistencia a los antimicrobianos (A-III).
  - N. Si un sondaje ha permanecido 2 semanas antes del inicio de la CA-UTI y está indicado aún, la sonda debe ser cambiada para acelerar la resolución de los síntomas y reducir el riesgo posterior de bacteriuria y CA-UTI (AI).
  - O. La duración recomendada del tratamiento antibiótico es de 7 días en pacientes con CA-UTI que tienen una rápida resolución de los síntomas (A-III), y de 10-14 días en aquellos con una respuesta más lenta (A-III), independientemente de si el paciente sigue sondado o no.
  - P. Un régimen de 5 días de levofloxacino puede ser considerado en pacientes con CA-UTI que no están gravemente enfermos (B-III). Los datos son insuficientes para hacer una recomendación sobre otras fluoroquinolonas.
  - Q. Un régimen de 3 días, de tratamiento antibiótico puede ser considerado para las mujeres mayores de 65 años que desarrollan CA-UTI sin síntomas del tracto urinario superior después de que se ha retirado el sondaje (B-II).



## ANEXO 4

### HOJA DE INSTRUCCIONES PARA LA REALIZACIÓN DE FLUJOMETRÍA ✓

Cuando usted acuda a la consulta de Urología se le realizará de forma previa una flujometría.

Se trata de una prueba no invasiva que consiste en orinar en un recipiente conectado a un ordenador para valorar la fuerza del chorro urinario. Para que dicha prueba tenga algún valor debe orinar por lo menos 150 ml de orina.

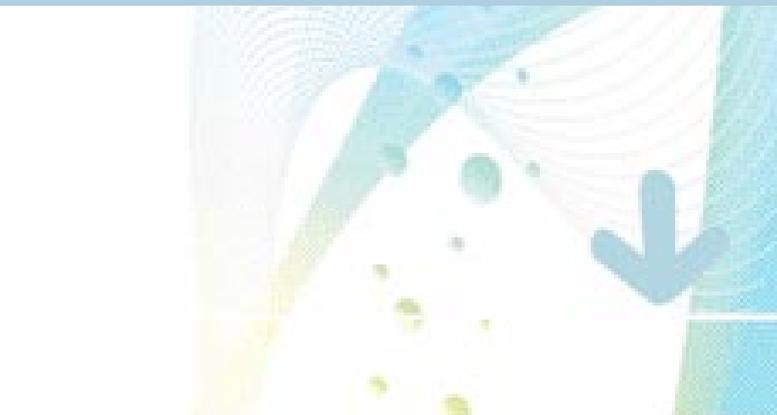
Para ello necesitamos que tenga usted ganas de orinar.

Es muy importante que la micción sea como la que usted realiza habitualmente.

#### **Recomendaciones**

1. Estar 2 - 3 horas sin orinar antes de la hora de la cita
2. Debe beber 2 - 3 vasos de agua en ese tiempo
3. Recuerde que no sirve de nada beber un litro de agua 5 minutos antes de la hora de la prueba (los riñones necesitan varias horas para filtrar el agua bebida)





## ANEXO 5

### PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA<sup>14,16</sup>

<b>DIAGNÓSTICO NANDA</b>	<b>RESULTADOS/NOC</b>	<b>INTERVENCIONES NIC</b>
<b>Conocimientos deficientes</b>	1814 <b>Conocimiento: procedimiento terapéutico</b>	5618 Enseñanza procedimiento
	1803 <b>Conocimiento: proceso de la enfermedad</b>	
	1805 <b>Conocimiento: conductas sanitarias</b>	5602 Enseñanza proceso enfermedad
	1833 <b>Conocimiento: manejo del cáncer</b>	7400 Guías del Sistema Sanitario
	1806 <b>Conocimiento: recursos sanitarios</b>	
<b>Manejo inefectivo del régimen terapéutico</b>	1813 <b>Conocimiento: Régimen terapéutico</b>	5602 Enseñanza proceso enfermedad
	1302 <b>Conocimiento: recursos sanitarios</b>	7400 Guías del Sistema Sanitario
	1608 <b>Control de síntomas</b>	8100 Derivación a Enf. Gestora Casos si cumple criterios
	1902 <b>Control del riesgo</b>	
	0311-0312 <b>Preparación del alta (desde el ingreso) con vida independiente o con apoyos</b>	7120 Movilización familiar 5440 Aumentar los sistemas de apoyo
	2202 <b>Preparación del cuidador familiar domiciliario</b>	7370 Planificación del Alta
<b>Afrontamiento inefectivo</b>	1300 <b>Aceptación del estado de salud</b>	5230 Aumentar el afrontamiento
	1302 <b>Afrontamiento de problemas</b>	
	1606 <b>Participación: decisiones sobre asistencia sanitaria</b>	5250 Apoyo en toma de decisiones
<b>Afrontamiento familiar comprometido</b>	2208 <b>Factores estresantes en el cuidador familiar</b>	7040 Apoyo al cuidador principal
	2600 <b>Afrontamiento de los problemas de la familia</b>	7140 Apoyo a la familia
		7110 Fomentar la implicación familiar
	2609 <b>Apoyo familiar durante el tratamiento</b>	7040 Apoyo al cuidador principal

<b>DIAGNÓSTICO NANDA</b>	<b>RESULTADOS/NOC</b>	<b>INTERVENCIONES NIC</b>
<b>Ansiedad/ Temor</b>	1402 <b>Control de la ansiedad</b>	5820 <b>Disminución de la ansiedad</b> 5610 <b>Enseñanza prequirúrgica</b>
	1605 <b>Control del dolor</b>	1400 <b>Manejo del dolor</b> 7310 <b>Cuidados de enfermería al Ingreso</b> 2930 <b>Preparación quirúrgica</b>
	0410 <b>Estado respiratorio: permeabilidad vías respiratorias</b>	2870 <b>Cuidados post-anestesia</b> 3140 <b>Manejo de vías aéreas</b> 3200 <b>Precauciones para evitar la aspiración</b>
<b>Mantenimiento ineficaz de la salud (Seguimiento postquirúrgico)</b>	1806 <b>Conocimiento: recursos sanitarios</b> 0313 <b>Nivel de autocuidados</b> 1608 <b>Control de síntomas</b> 1605 <b>Control del dolor</b> 1833 <b>Conocimiento: manejo del cáncer</b> 1902 <b>Control del riesgo</b> 1807 <b>Conocimiento: Control de la infección</b>	7400 <b>Guías del Sistema Sanitario</b> 5602 <b>Enseñanza: proceso de enfermedad</b> 6610 <b>Identificación Riesgos</b> 6480 <b>Manejo ambiental: seguridad</b> 6540 <b>Control de infecciones</b>





## ANEXO 6

### CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico, o su riesgo.

### a) Clasificación TNM<sup>9</sup>

#### **T: Tumor primario (T)**

**TX:** No se puede evaluar el tumor primario

**T0:** No hay evidencia de tumor primario

**T1:** Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen

- **T1a:** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado.
- **T1b:** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido reseado.
- **T1c:** Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).

**T2:** Tumor confinado dentro de la próstata (\*)

- **T2a:** El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos
- **T2b:** El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos, más del 50% de un lóbulo pero no ambos lóbulos
- **T2c:** El tumor afecta ambos lóbulos

**T3:** El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática (\*\*)

- **T3a:** Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
- **T3b:** El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)

**T4:** El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis

(\*) El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o confiablemente visible por imágenes de resonancia magnética es clasificado como T1c.

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

#### **N: Ganglios linfáticos regionales (\*)**

**Nx:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

**N0:** No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

**N1:** Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

(\*) Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor (fundamentalmente, ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas).

**M: Metástasis a distancia.**

**Mx:** No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

**M0:** No hay metástasis a distancia.

**M1:** Metástasis a distancia

- **M1a:** Afectación de linfáticos no regionales
- **M1b:** Metástasis óseas
- **M1c:** Cualquier otra localización con o sin afectación ósea

**b) Grado histopatológico<sup>9</sup>**

El sistema de gradación propuesto por Gleason et al. está reconocido internacionalmente; se basa en la realización de un examen, por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10. La clasificación según Gleason es la siguiente:

**GX:** No se puede evaluar el grado de diferenciación.

**G1:** Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2-4.

**G2:** Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5-6.

**G3-4:** Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7-10.

En el año 2005, la International Society of Urological Pathology (ISUP) estableció un consenso internacional acerca del diagnóstico de un Gleason 2-4, estableciendo que tal puntuación debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional), por lo que habría que contrastarla siempre con otro experto.

**c) Clasificación según el estadio clínico o patológico<sup>9</sup>**

En el cáncer de próstata, la fase en la que se encuentra el paciente se define de forma **clínica** (estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta o incompleta: cT1 a cT4) o **patológica** (estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica: pT1 a pT4).

Existen diferentes definiciones de estas fases. Por ejemplo, muchos estudios hablan de cáncer de próstata avanzado para referirse de manera global a los que tienen afectación localmente avanzada o diseminada. En esta guía se utilizan las siguientes definiciones:

### **Cáncer de próstata localizado**

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado se corresponde con un estadio cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx.

### **Cáncer de próstata localmente avanzado**

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b) o T4, sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado se corresponde con un estadio cT3-cT4, N0-Nx, M0-Mx.

### **Cáncer de próstata en progresión bioquímica**

El paciente con cáncer de próstata en progresión bioquímica es aquel que, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA (antígeno específico de la próstata) definido como "recidiva bioquímica".

### **Cáncer de próstata diseminado**

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1).

El paciente con cáncer de próstata clínicamente diseminado se corresponde con un estadio cualquier T con N1 o M1.

## **d) Clasificación según el riesgo<sup>18</sup>**

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en estadios clínicos localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente tacto rectal, PSA y Gleason.

### **Cáncer de próstata localizado**

Se trata de pacientes **T1 - T2 - N0 - M0**. A su vez pueden clasificarse en:

#### **- Pacientes de muy bajo riesgo**

T1c, Gleason  $\leq 6$  (3+3), PSA < 10, un máximo de 3 cilindros positivos y ninguno de ellos con más del 50% de afectación, PSA densidad < 0,15ng/ml.

- **Pacientes de bajo riesgo**  
T1-T2a con PSA  $\leq$  10ng/ml y Gleason  $\leq$  6
- **Pacientes de riesgo intermedio**  
T2b-T2c y/o PSA 10-20 y/o Gleason 7
- **Pacientes de alto riesgo**  
T3a y/o PSA  $>$  20ng/ml y/o Gleason  $\geq$  8

**Cáncer de próstata localmente avanzado**

- **Pacientes de muy alto riesgo:**  
T3b-T4 - N0 - NX - M0 - MX

**Cáncer de próstata metastásico**

- **Cualquier T con N1**
- **Cualquier T con cualquier N con M1**

**e) Clasificación por estadios<sup>18</sup>**

<b>Estadio I</b>	T1a N0 M0; Gleason $<$ 5
<b>Estadio II</b>	T1a N0 M0; Gleason $\geq$ 5
	T1b N0 M0; Cualquier Gleason
	T1c N0 M0; Cualquier Gleason
	T1 N0 M0; Cualquier Gleason
	T2 N0 M0; Cualquier Gleason
<b>Estadio III</b>	T3 N0 M0; Cualquier Gleason
<b>Estadio IV</b>	T4 N0 M0; Cualquier Gleason
	Cualquier T N1 M0; Cualquier Gleason
	Cualquier T, Cualquier N con M1 y cualquier Gleason





## ANEXO 7

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

## 7.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

### 7.1.1.VIGILANCIA ACTIVA<sup>18</sup>

La vigilancia activa representa una alternativa terapéutica en hombres con CAP y bajo riesgo de progresión de la enfermedad.

El grado Gleason, el estadio clínico y el PSA se acepta ampliamente que predicen la probabilidad de progresión.

Los hombres con CAP de bajo riesgo (PSA < 10 ng/ml, grado Gleason < 6, cT1c - cT2a, esperanza de vida < 10 años) son buenos candidatos para la vigilancia activa. Los varones con esperanza de vida > 15 años podrían ser candidatos si están afectados menos de tres cilindros con < 50% de afectación en cada uno de los cilindros.

Un tiempo de doblaje de PSA > 3 años, la velocidad del PSA y la densidad de PSA <0,15 parecen ser herramientas útiles para valorar un tratamiento activo en los pacientes de bajo riesgo, pero actualmente solo las rebiopsias son verdaderamente útiles en el seguimiento de estos pacientes.

#### **PACIENTES CANDIDATOS<sup>18</sup> (Grado de recomendación 2A)**

Se establecerán en función de las características del tumor y de las expectativas de vida:

- **Pacientes de muy bajo riesgo:** es una opción muy válida sea cual sea su expectativas de vida, es decir, es aconsejable incluso en pacientes con > de 20 años de expectativa de vida.
- **Pacientes de bajo riesgo:** de primera elección en pacientes con expectativas de vida < a 10 años. En pacientes con expectativas > a 10 años ofertar junto a otras alternativas (cirugía-radioterapia).
- **Pacientes de riesgo intermedio:** Indicado en pacientes mayores de 75 años y/o expectativas de vida < 10 años.

#### **ESQUEMA DE SEGUIMIENTO (Grado de recomendación 2A)<sup>18</sup>**

- PSA cada 3 meses al principio y al menos cada 6 meses posteriormente. Cuanto más joven, más revisiones.
- Tacto rectal cada 6 meses al principio y al menos cada 12 meses posteriormente.
- Nueva biopsia: si la primera biopsia contiene 10 cilindros o más, la segunda se puede realizar a los 18 meses y posteriormente al menos 1 vez/año. Si el número de cilindros de la primera biopsia es inferior a 10, se debe realizar a los 6 meses.
- No está indicada la nueva biopsia en el seguimiento de la vigilancia activa en pacientes mayores de 75 años y/o con expectativas de vida < 10 años.
- En pacientes con expectativas de vida < 5 años, no realizar más estudios diagnósticos en el seguimiento a no ser que aparezcan síntomas o sean de alto riesgo.

#### **ABANDONO VIGILANCIA ACTIVA (Grado de recomendación 2A)<sup>18</sup>**

El seguimiento con PSA, PSA-DT y PSA densidad se han demostrado poco fiables para predecir la progresión tumoral. Sólo la biopsia tiene valor en la toma de decisiones. La cinética del PSA no supe a la biopsia, es decir, que aunque se produzcan cambios en el PSA éstos no tienen valor de forma aislada en la toma de decisiones.

Se pueden utilizar los siguientes criterios e informando correctamente a los pacientes decidir si continuar con la vigilancia activa o cambiar de tratamiento:

- Incremento significativo del PSA (vPSA > 0.75).
- Disminución PSA-DT a  $\leq 3$  años.
- Cambios en tacto rectal.

**No se aconseja la vigilancia activa si en el seguimiento aparece:**

- Que la suma de Gleason sea superior a 6 y/o uno de los patrones Gleason sea > 4, salvo en pacientes con expectativas de vida menor a 10 años y Gleason 7, en los que puede seguir siendo una opción válida.
- En pacientes con expectativas de vida mayor a 20 años en cuyas nuevas biopsias presenten más de 3 cilindros afectados y/o afectación superior al 50% en alguno de los cilindros, es decir, que dejen de ser de muy bajo riesgo.
- Que por PSA, tacto rectal o biopsia pasen a ser de alto riesgo o muy alto riesgo.

### 7.1.2. PROSTATECTOMÍA RADICAL<sup>18</sup>

Indicada en T1-T2. En T3-T4 sólo en pacientes seleccionados.

De momento, la prostatectomía radical (PR) es el único tratamiento para el CAP localizado que ha demostrado un beneficio en la supervivencia cáncer específica comparada al manejo conservador.

La PR con preservación de bandeletas representa la técnica de elección en todos los hombres con erecciones normales y enfermedad organoconfirmada, mejorando la calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos.

La necesidad de una linfadenectomía ampliada es, de momento, controvertida. Sin embargo, la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos es baja en los hombres con CAP de bajo riesgo. En los varones de riesgo intermedio o alto riesgo debería realizarse siempre una linfadenectomía ampliada debido al relativamente alto riesgo de afectación de los ganglios linfáticos.

El manejo primario de los CAP estadio cT3 tiene que ser multimodal debido a la alta probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos y/o márgenes positivos de la resección.

El bloqueo androgénico neoadyuvante antes de la PR no ofrece una ventaja significativa en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión, además de no asociarse con una mejoría de las variables patológicas locales. En los T1 y T1 con indicación quirúrgica no debe de usarse (Nivel de evidencia 2a de la NCCN).

El bloqueo androgénico adyuvante tras una PR siempre ha sido controvertido. El bloqueo androgénico inmediato en la enfermedad N+ se relaciona con una mejora significativa en la supervivencia, en pacientes con adenopatías macroscópicas. No está claro si el bloqueo androgénico adyuvante en pacientes con afectación linfática mínima tendría los mismos resultados beneficiosos.

No se pueden hacer recomendaciones finales para los pacientes con afectación microscópica de los ganglios linfáticos exclusivamente.

### 7.1.3.RADIOTERAPIA<sup>18</sup>

En la radioterapia externa, se recomienda al menos una dosis de 72 Gy en el manejo de los CAP de bajo riesgo, ya que se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad bioquímica es significativamente más alta con dosis de radiación > 72 Gy, pero no debiendo sobrepasar los 74 Gy.

Para el CAP de riesgo intermedio, se ha demostrado un impacto significativo de la escalada de dosis en la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años en los pacientes clasificados como cT1c - cT3, con un rango de dosis de 76 Gy. Dosis superiores de 80-81 Gy deben considerarse si se dispone de tecnología de mayor precisión o en combinación con radioterapia externa 3D conformada con braquiterapia. En la práctica diaria, aunque no se ha alcanzado un consenso acerca de la magnitud del incremento de la dosis, 76 Gy aparentemente es un buen acuerdo. Para los pacientes que reciben hasta 72 Gy, una pauta corta de 6 meses de bloqueo androgénico es beneficioso, pero no está claro su papel en el tratamiento con alta dosis de radiación.

En paciente con enfermedad de alto riesgo, la radioterapia externa con escalada de dosis mejora la supervivencia libre de enfermedad bioquímica, pero parece ser insuficiente para prevenir el riesgo de recidiva fuera de la pelvis. Por tanto, es obligatorio el bloqueo androgénico neoadyuvante y adyuvante durante 2 años para mejorar de forma significativa la supervivencia global y específica del cáncer. La dosis recomendada es como en el riesgo intermedio.

### 7.1.4.BRAQUITERAPIA TRASPERINEAL<sup>12</sup>

La braquiterapia transperineal de baja dosis es una técnica segura y eficiente que puede ser aplicada a los pacientes con los siguientes criterios de selección:

- Estadío cT1b - T2a N0 M0
- Grado Gleason  $\leq 6$  valorado sobre un número suficiente de biopsias aleatorizadas
- PSA inicial  $\leq 10$  ng/ml
- < 50% de los cilindros de la biopsia afectados con cáncer
- Volumen prostático  $\geq 20$  cm<sup>3</sup> y  $\leq 50$  cm<sup>3</sup>
- Buena puntuación IPSS < o igual a 12
- Flujo máximo > 10 ng/ml/seg

El añadir un bloqueo androgénico neoadyuvante o adyuvante a la braquiterapia transperineal de baja dosis no ha mostrado ningún beneficio.

Tras la colocación de implantes, la mayoría de los pacientes presentan síntomas urinarios de carácter leve y transitorios; ocasionalmente, pueden experimentar una retención urinaria aguda que se resuelve con tratamiento médico y sólo excepcionalmente puede requerir una RTU desobstructiva.

## 7.2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA TRAS UN TRATAMIENTO CURATIVO

### ASPECTOS GENERALES<sup>12</sup>

Los pacientes con PSA entre 0.008 y 0.1 ng/ml tras la PR no deben ser tratados, puesto que puede deberse a secreción ectópica del PSA en glándulas periuretrales y perianales así como a remanentes uracales

Tras una PR, valores de PSA > 0,2 ng/ml, confirmados con 2 elevaciones consecutivas, traducen una recidiva del cáncer.

Un valor de 2 ng/ml sobre el nadir tras la radioterapia refleja una recidiva tumoral.

Es preciso intentar distinguir entre la probabilidad de recidiva local exclusivamente frente a recidiva a distancia asociada o no a fallo local. El informe patológico inicial, el tiempo que ha transcurrido desde el tratamiento primario y la velocidad con la que se eleva el PSA pueden ayudar a esta distinción.

Un tumor pobremente diferenciado, recidiva de PSA precoz y un PSA que se eleva rápidamente orientan hacia una recidiva a distancia (enfermedad sistémica), mientras que se puede asumir un fallo local exclusivo en pacientes con tumores moderadamente diferenciados, recidiva tardía de PSA y PSA-DT largo (> 10-12 meses).

El tratamiento puede entonces orientarse según el sitio de recidiva sospechado, la situación general del paciente y las preferencias personales.

La determinación del sitio de la recidiva mediante pruebas de imagen tales como la gammagrafía ósea o el TAC no son de utilidad diagnóstica a menos que el PSA sérico sea > 20 ng/ml o la velocidad de PSA sea > 2 ng/ml/año. La bobina endorrectal es una técnica útil para la detección de recidivas locales tras una PR si el PSA sérico es > 1-2 ng/ml.

Datos que nos pueden orientar:

Presentan recidiva local el 80% de los pacientes que tienen:

- PSA-DT > 11 meses
- Gleason: < 6
- < pT3a N0
- La recidiva ocurre después de los 3 años de la cirugía

Presentan recidiva sistémica el 80% de los pacientes que tienen:

- PSA-DT < 4-6 meses
- Gleason: 8 a 10
- pT3b-cualquier T con N+
- Recidiva aparece antes del año de la cirugía

### 7.2.1. MANEJO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL<sup>12</sup>

- El tratamiento de la recidiva local mediante radioterapia de rescate con 64 - 66 Gy debe realizarse pronto ya que tiene mejores resultados con PSA sérico < 1,5 ng/ml (Grado B de recomendación).
- Una opción es la observación en paciente con sospecha de recidiva local y no aptos o que no desean de recibir radioterapia (Grado B de recomendación).
- El mejor tratamiento de los pacientes que presentan elevación del PSA sugestivo de recidiva sistémica es la supresión androgénica precoz, ya que disminuye la frecuencia de metástasis clínica (Grado B de recomendación).
  - Cuando hay indicación de hormonoterapia se pueden usar tanto análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (Buserelina, Goserelina, Histrelina, Leuprorelina y Triptorelina tienen una eficacia similar, debiendo seleccionarse el fármaco más eficiente, en base a los datos locales de la institución) / orquiectomía, como antiandrogenos (Flutamida más costo-efectiva), así como la castración quirúrgica (Grado A de recomendación).

En resumen, el tratamiento del cáncer de próstata recidivante tras prostatectomía radical es:

- A) Si existe sospecha clínica de recidiva local, y por orden de evidencia y teniendo presente la edad y/o expectativas de vida:
  - 1° Radioterapia
  - 2° Hormonoterapia
  - 3° Observación
- B) Si metástasis y por orden de evidencia y teniendo presente la edad y/o expectativas de vida:
  - 1° Hormonoterapia
  - 2° Observación

### 7.2.2. MANEJO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS RADIOTERAPIA RADICAL<sup>12</sup>

La radioterapia no destruye todas las células capaces de producir PSA y, por tanto, su nivel detectable postradioterapia no tiene el mismo significado que tras la prostatectomía radical.

Se considera recidiva bioquímica tras radioterapia cuando el PSA aumenta 2 ng/ml por encima del valor nadir.

Si a los 18-24 meses, se considera que no hay fracaso bioquímico, se debe seguir con controles de PSA cada 6 meses.

Si progresa, realizar biopsias prostáticas sólo cuando se pueda beneficiar de tratamiento local curativo, es decir en ausencia de metástasis o adenopatías.

Si la recidiva bioquímica es estable, no es necesaria tratarla.

La crioblación prostática o la braquiterapia intersticial son alternativas en pacientes no adecuados para la cirugía (Grado C de recomendación).

La supresión androgénica es una opción en aquellos pacientes con probable enfermedad sistémica (Grado B de recomendación).

Probable fallo local tras radioterapia: Pacientes seleccionados pueden ser candidatos a protatectomía radical de rescate. Otros pacientes pueden beneficiarse más de un periodo de observación con un posible tratamiento hormonal posterior (Grado C de recomendación) o valorar RT con una técnica distinta de la utilizada inicialmente.

Probable recidiva a distancia + local: Hay algunos datos de que el tratamiento hormonal precoz, comparado con el tratamiento tardío, puede ser beneficioso al retrasar la progresión y posiblemente consiguiendo una mejoría en la supervivencia. Los resultados son controvertidos. El tratamiento local no se recomienda salvo por razones paliativas (Grado B de recomendación).

<b>Criterios de selección para un tratamiento local</b>	
<b>Criterios exclusión</b>	<b>Criterios inclusión</b>
Biopsia negativa o no biopsia	Biopsia prostática positiva
Gleason 7-10 en la recaída	Gleason 2-6 en la recaída
Enfermedad sistémica	Ausencia de enfermedad sistémica
Expectativa de vida < 5 años	Expectativa de vida > 10 años
Intervalo libre de enfermedad < 2 años	Intervalo libre de enfermedad > 2
Tiempo de duplicación del PSA corto (< de 6 meses)	Tiempo de duplicación del PSA largo (> de 9 meses)
PSA > 10	PSA < 10

Fuente: Elaboración propia

## **7.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO**

### **7.3.1. TRATAMIENTO HORMONAL**

Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) se han convertido en el tratamiento estándar dentro de la terapia hormonal, ya que evitan las secuelas físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y carecen de la cardiotoxicidad potencial asociada al DES. La selección del agonista de la LHRH debería realizarse en base a los datos locales de costes, eligiendo la opción más eficiente.

### **Bloqueo androgénico completo<sup>12</sup>**

El bloque androgénico completo muestra una pequeña ventaja de supervivencia a los 5 años frente a la monoterapia. Sigue siendo cuestionable si esta pequeña ventaja puede ser de alguna significación cuando se aplica a la práctica clínica diaria, máxime si se valoran los efectos secundarios.

### **Bloqueo androgénico intermitente<sup>12</sup>**

La idea del bloqueo androgénico intermitente es la de preservar la calidad de vida y reducir los costes asociados al tratamiento sin comprometer la eficacia terapéutica de la manipulación hormonal.

Varios estudios en fase 2 han demostrado la viabilidad del bloque androgénico intermitente en la enfermedad metastásica o en la recurrencia bioquímica, con una tasa de respuesta del PSA y de mejoría en los síntomas similar al bloqueo androgénico completo. Por tanto, se puede ofrecer el bloqueo androgénico intermitente a pacientes seleccionados pero aún se carece de resultados en estudios aleatorizados.

Parece ser preciso un periodo mínimo de inducción de 7 meses con tratamiento hormonal continuo y una reducción del PSA a  $< 4$  ng/ml para que el protocolo intermitente tenga éxito.

El bloqueo androgénico completo se reanuda con cifras de PSA  $> 10-15$  ng/ml.

### **Bloqueo androgénico inmediato vs. diferido<sup>12</sup>**

El momento más adecuado para introducir el tratamiento hormonal en pacientes con CAP avanzado está todavía en discusión. No está claro si el bloqueo inmediato en la enfermedad localmente avanzada o metastásica asintomática tiene una influencia positiva en la supervivencia y en la calidad de vida comparado con el bloqueo diferido hasta que haya síntomas.

En relación con la elevación del PSA tras una PR también se carece de estudios aleatorizados prospectivos. Sólo se dispone de estudios retrospectivos en los que el bloqueo androgénico precoz mostró un beneficio en relación con el intervalo libre de metástasis óseas sólo en los pacientes con un grado Gleason  $> 7$  o un PSA-DT  $< 12$  meses; no se halló una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global o cáncer específica.

## RESUMEN DE INDICACIONES Y BENEFICIOS DEL BLOQUEO ANDROGÉNICO<sup>12</sup>

Indicaciones para la castración	Beneficios del tratamiento hormonal	NE
M1 sintomática	Para aliviar los síntomas y reducir el riesgo de posibles secuelas catastróficas de la enfermedad avanzada (compresiones medulares, fracturas patológicas, la obstrucción ureteral, metástasis extraesqueléticas).	<b>1</b>
	Incluso sin un ensayo clínico aleatorizado, este es el estándar de tratamiento y debe ser aplicado y considerado como nivel 1.	<b>1</b>
M1 asintomáticos	Castración inmediata frente a diferida y progresión a estadio sintomático y prevenir las enfermedades /complicaciones graves relacionadas con la progresión.	<b>1b</b>
	Un protocolo de vigilancia activa podría ser una opción si se ha informado de forma clara a los pacientes si el objetivo principal es la supervivencia.	<b>3</b>
N +	Castración inmediata para prolongar SLP e incluso la supervivencia global.	<b>1b</b>
	Podría ser cuestionada en las micrometástasis únicas después de una prostatectomía radical con linfadenectomía extendida.	<b>3</b>
Localmente avanzado M0	Castración inmediata para mejorar supervivencia libre de enfermedad.	<b>1b</b>
• Localmente avanzado tratamiento para esta enfermedad con radioterapia	Alto riesgo d'Amico con ADT prolongada.	<b>1</b>
	De riesgo intermedio d'Amico.	<b>1b</b>
	- Si la dosis de radioterapia es baja (<75 Gy): 6 meses de ADT.	
	- Si la dosis de radioterapia es alta (>75 Gy): ADT cuestionable.	<b>2</b>
• Localmente avanzado asintomáticos no aptos para el tratamiento definitivo locales	Mejoría limitada de la supervivencia global no relacionada con un beneficio de la supervivencia cáncer específica.	<b>1</b>
<b>Los antiandrógenos</b>		
La administración a corto plazo	Para reducir el riesgo de "flare up" en los pacientes con enfermedad metastásica avanzada y van a recibir un agonista de la LHRH.	<b>1b</b>

## Hormonoterapia de segunda línea<sup>12</sup>

### Manipulaciones hormonales

- Se debe mantener niveles de castración de testosterona también en los pacientes hormono-refractarios (Grado C de recomendación).
- La administración de todos los antiandrógenos debe cesar una vez que se documente la progresión del PSA (Grado B de recomendación).
- Se debe apreciar el eventual efecto de la retirada del antiandrógeno tras suspender la Flutamida o la Biclutamida, a las 4 y 6 semanas respectivamente (Grado B de recomendación).
- No se puede realizar una clara recomendación acerca de cuál es la medicación más efectiva en las maniobras hormonales secundarias, ya que no hay datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados (Grado C de recomendación).
- Previamente retirar el antiandrógeno y observar respuesta (suele haber una mejoría transitoria de 5 meses, quizás por mutación de los receptores androgénicos).
- Iniciar Flutamida, sino la recibió, describiéndose mayores respuestas si se asocia simultáneamente Ketokonazol<sup>12</sup>.
- Bicalutamida a dosis altas (150 mg/día).
- Ketokonazol.
- Acetato de abiraterona, sólo o asociado a corticoides.
- Acetato de megestrol.
- \*Fosfato de estramustina.
- \*Prednisona a dosis bajas.
- Análogos de la somatostatina.

Los pacientes hormonoresistentes refractarios a estos tratamientos de segunda línea son candidatos a quimioterapia.

### 7.3.2. QUIMIOTERAPIA

#### Aspectos generales de la quimioterapia<sup>12</sup>

1. En pacientes con sólo elevación del PSA, es preciso documentar dos elevaciones consecutivas del PSA sérico por encima de un valor de referencia (Grado B de recomendación).
2. Previo al tratamiento, el PSA sérico debe ser > 2 ng/ml para asegurar una correcta interpretación de la eficacia terapéutica (Grado B de recomendación).
3. Se debe discutir con cada paciente los beneficios potenciales de la quimioterapia y los efectos secundarios esperables (Grado C de recomendación).
4. En pacientes con CAP metastático hormono-refractario, el Docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas ofrece un beneficio significativo en la supervivencia y representa el tratamiento de referencia (Grado A de recomendación).
5. En pacientes con metástasis óseas sintomáticas secundarias a un CAP hormono-refractario, el tratamiento de elección es el Docetaxel con Prednisona (Grado A de recomendación).

## TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA TRAS TERAPIA HORMONAL

Los pacientes que presentan una recidiva tras el tratamiento hormonal están habitualmente en estadios más avanzados de la enfermedad y generalmente tendrán síntomas tras un periodo de tiempo relativamente corto tras el comienzo de la elevación del PSA. En la mayoría de los casos la decisión de tratar o no tratar se realiza basándose en la situación de cada paciente, lo que limita el papel de las guías de práctica clínica.

Se debe diferenciar el CAP andrógeno independiente pero hormono - sensible del CAP verdaderamente hormono – refractario desde el inicio. El primer grupo todavía responde a maniobras hormonales secundarias tales como la retirada del antiandrógeno, estrógenos y corticoides, mientras que el último es resistente a cualquier manipulación hormonal.

Se define el cáncer de próstata hormono - refractario por los siguientes criterios:

1. Niveles séricos de castración de la testosterona.
2. Tres elevaciones consecutivas de PSA separadas por 2 semanas entre sí con dos incrementos del 50% sobre el nadir.
3. Retirada del antiandrógeno al menos durante 4 semanas (\*).
4. Progresión del PSA a pesar de las maniobras hormonales secundarias (\*).
5. Progresión de lesiones óseas o de partes blandas.

(\*) Se debe haber realizado al menos la retirada del antiandrógeno u otra manipulación hormonal secundaria para poder cumplir los criterios de CAP hormono - refractario.

Las recomendaciones acerca del manejo de pacientes con fallo de la terapia hormonal se enumeran a continuación.

## QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

En la actualidad la quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata se reserva para aquellos con enfermedad metastásica tras progresión a tratamiento hormonal y tiene fundamentalmente una intención paliativa.

En 2004 con la publicación de los ensayos TAX 327 y SWOG 9916<sup>38</sup> se demostró beneficio en supervivencia (alrededor de tres meses) de los esquemas basados en docetaxel sobre combinaciones con mitoxantrone. Actualmente los esquemas basados en docetaxel son el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de próstata hormonorefractario metastático (CAPHR).

No existe una recomendación sobre el momento óptimo de iniciar tratamiento de quimioterapia. En pacientes con alta carga tumoral, sintomáticos con una supervivencia estimada de < 12 meses se debe iniciar, mientras que podría posponerse en pacientes asintomáticos, con solo aumento de PSA y mediana estimada de supervivencia >24 meses.

### Mitoxantrone

En tres estudios aleatorizados la combinación de mitoxantrone (12-14mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) + corticoide demostró ser superior, en términos de mejoría de síntomas,

sin impacto positivo en supervivencia<sup>39-41</sup>. El uso de mitoxantrone consiguió una disminución significativa de la intensidad del dolor, aumento de la calidad de vida y disminución de PSA.

### **Docetaxe I + estramustina + corticoide vs mitoxantrone + corticoide**

En el ensayo SWOG 9916 se comparó docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> día 2 + estramustina 280 mgc/8 horas días 1-5 cada 21 días y dexametasona 20 mg x 3 dosis frente a mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días con prednisona 5 mg cada 12 horas. La supervivencia media en el brazo de docetaxel fue de 17,5 meses, y de 15,6 meses en el brazo de mitoxantrone (p = 0.01). El esquema con docetaxel + estramustina provocó mayor toxicidad gastrointestinal (20% vs 5 %, p< 0,001), trastornos metabólicos (6% vs 1%, p< 0,001), toxicidad cardíaca (15% vs 7%, p = 0,001), neuropatía (7% vs 2%, p=0,001) y fiebre neutropénica (5% vs 2%, p = 0,01) sin aportar beneficio en el control del dolor ni en calidad de vida.

En el estudio de Oudard<sup>42</sup> había 3 ramas de tratamiento: docetaxel 70 mg y estramustina 280mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 35mg/m<sup>2</sup> + estramustina y otra con mitoxantrone. Se observó mejoría en el índice del dolor para cada uno de los grupos que incluían docetaxel así como mejoría en el estado funcional (ECOG).

En otro estudio fase III publicado en 2008, Machiels y col<sup>43</sup> no encontraron beneficio en respuestas, tiempo a progresión y supervivencia al añadir estramustina a docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> días 2 y 9 cada 3 semanas (ambos brazos recibían prednisona).

### **Docetaxel + corticoide vs mitoxantrone + corticoide**

En el ensayo TAX 327<sup>44</sup> se incluyeron 1006 pacientes con CAPHR con 2 esquemas de docetaxel (semanal o cada 3 semanas) frente a la combinación estándar de mitoxantrone (12mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) y prednisona. El objetivo primario era la supervivencia global. La supervivencia media para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día cada 21 días y prednisona 5 mg cada 12 horas fue de 18, 9 meses vs 16,5 para el brazo de mitoxantrone (p = 0.009). La supervivencia para docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> semanal (5 semanas consecutivas de cada 6) y prednisona 5 mg cada 12 horas fue de 17,3 meses, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a mitoxantrone (p = 0,3). En cuanto a la toxicidad hematológica destaca un 32% de neutropenia grado 3-4 en el esquema trisemanal (32%), con sólo un 2,7% de neutropenia febril y sin muertes tóxicas. Mitoxantrone y docetaxel semanal provocaron un 22% y 1,5% de neutropenia grado 3-4, respectivamente. No se observaron diferencias entre los 3 esquemas en la toxicidad no hematológica. Los objetivos secundarios del TAX-327 fueron la respuesta al dolor, respuesta por PSA, respuesta objetiva y calidad de vida. El esquema con docetaxel trisemanal consiguió mejor respuesta del dolor que mitoxantrone (35 vs 22%; p<0.01). Los dos esquemas de docetaxel obtuvieron mayor tasa de respuesta en el PSA que mitoxantrone (45 vs 48 vs 32% respectivamente, p < 0,0005 y < 0,0001).

En 2008 Berthold<sup>45</sup> publicó una actualización de los resultados de supervivencia del TAX 327 con 867 muertes de los 1006 pacientes incluidos. Se demostraba que persistía el beneficio con el esquema trisemanal (se había extendido de 18.9 a 19.2 meses). Las diferencias entre docetaxel semanal y mitoxantrone seguían siendo no significativas (17,8 a 16,3 meses).

### **Docetaxel + estramustina + corticoide vs docetaxel + corticoide**

Esta combinación ha sido evaluada por el estudio de Eymard<sup>46</sup> que administraba docetaxel (70mg/m<sup>2</sup>) y estramustina (280mg/m<sup>2</sup>) en un grupo y docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en el otro. Hubo diferencias estadísticamente en respuesta PSA a favor de la combinación sin diferencias en supervivencia. De lo anterior se concluye que el esquema de tratamiento estándar en CAPHR metastásico es docetaxel cada 3 semanas, dado que estramustina no ha aportado mejoría en supervivencia y sí provoca más toxicidad.

### **QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA**

Actualmente no hay datos sobre cuál es el esquema ideal de quimioterapia tras progresión a docetaxel. La administración de quimioterapia debe hacerse de forma individualizada basándose en medidas paliativas, pudiéndose valorar la inclusión en ensayo clínico, retratamiento con docetaxel, mitoxantrone u otros fármacos. En un análisis retrospectivo en 96 pacientes del TAX 327<sup>47</sup> que recibieron segunda línea de tratamiento, aquellos con la secuencia mitoxantrone-docetaxel obtuvieron un 20% de respuestas por PSA, respecto al 14,8 % en la secuencia docetaxel semanal-mitoxantrone y al 7 % en docetaxel trisemanal-mitoxantrone.

#### **Retratamiento con docetaxel**

En un estudio retrospectivo realizado por Eymard<sup>48</sup> se identificaron 148 pacientes que habían respondido a docetaxel en primera línea. El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 5,5 meses (1,8-39,6). En 31/148 pacientes se administró de nuevo docetaxel, con un PSA medio de 20,5 ng/mL, consiguiendo respuesta en el 58,6 % de ellos. Ansari y colaboradores utilizaron retratamiento con docetaxel en 10 de 42 pacientes que ya habían sido tratados en primera línea con el esquema trisemanal. El intervalo medio entre ambas líneas de quimioterapia fue de 24 semanas. El 54 % de los pacientes habían obtenido respuesta por PSA en primera línea, y todos los retratados respondieron, con una supervivencia media de 13 meses y una supervivencia a 1 año del 52%<sup>49</sup>. En estudios posteriores se han reproducido estos resultados, se concluye que un mayor intervalo libre de tratamiento conlleva un mejor porcentaje de respuestas e intervalo a progresión en segunda línea.

En el estudio aleatorizado y doble ciego SPARC se comparó Satraplatin 80 mg/m<sup>2</sup>/día v.o x 5 cada 5 semanas + prednisona 5 mg v.o cada 12 horas vs placebo + prednisona en pacientes con CAPHR metastático tras progresión a quimioterapia. Los objetivos primarios eran supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se aleatorizaron (2:1) 950 pacientes consiguiéndose beneficio para satraplatino en SLP, respuesta por PSA, respuesta objetiva y control del dolor, pero no se observaron diferencias en supervivencia: 61.3 semanas y 61.4 semanas en los grupos de satraplatino y placebo respectivamente (HR = 0.97; 95% CI: 0.83,1.13).

En pequeños estudios fase II se han evaluado otros fármacos como estramustina, paclitaxel, ixabepilona, vinorelbina o ciclofosfamida.

#### **Contraindicaciones para la administración de Quimioterapia con docetaxel**

Los pacientes con estado funcional 4 no se benefician de tratamiento y deben ser tratados con el mejor tratamiento de soporte. Debido a que docetaxel tiene un metabolismo mediado por el citocromo P450, en alteraciones hepáticas puede

producirse un descenso de su eliminación, por tanto no se recomienda su uso en insuficiencia hepática ni en pacientes con baja reserva medular.

### **Duración del tratamiento**

La supervivencia en pacientes con cáncer de próstata metastático andrógeno-independiente mejora con 10-12 ciclos de quimioterapia basada en docetaxel. No se sabe si aumentar o reducir el número de ciclos puede ser beneficioso para estos pacientes. En el estudio ASCENT se examinó la utilidad del tratamiento intermitente con quimioterapia<sup>50</sup>. Los pacientes fueron tratados con docetaxel 36 mg/m<sup>2</sup> más calcitriol a altas dosis (DN-101; 45 mug) o placebo semanal durante 3 de cada 4 semanas. La quimioterapia podía suspenderse en caso de disminución del PSA 50% y alcanzase niveles < 4,1 ng/mL. docetaxel se reiniciaba si el PSA se elevaba 50% y era 2 ng/mL o existía otra evidencia de progresión.

Se aleatorizaron 250 pacientes y el 18% se incluyeron en el brazo de quimioterapia intermitente (20% en el grupo de calcitriol a dosis altas y 16% en el grupo de placebo). La mediana de duración del primer descanso de docetaxel fue de 18 semanas (4-70). Al reanudar el tratamiento el 45% de los pacientes volvieron a presentar respuesta por PSA, por lo que esta estrategia representa una alternativa interesante en un subgrupo de pacientes.

### **Uso de los agonistas de LHRH junto con la QT**

En los pacientes con CAPHR tratados con hormonoterapia de primera línea, si se decide administrar quimioterapia existe la posibilidad de retirar o mantener el tratamiento con análogos LHRH. En dos artículos de revisión apoyan el mantenimiento de los análogos para evitar la estimulación de células hormonosensibles, aunque no hay estudios controlados que apoyen esta afirmación<sup>51,52</sup>.

RESUMEN TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO CITOTÓXICO	GR
Los pacientes con CAPHR deben ser aconsejados y tratados dentro de un equipo multidisciplinario.	A
En CAPHR no metastásico, la terapia citotóxica sólo debe utilizarse en ensayos clínicos.	B
En los pacientes con una elevación del PSA sólo dos aumentos consecutivos de los niveles séricos de PSA por encima de un nivel de referencia anterior debe ser documentado.	B
Antes del tratamiento, los niveles de PSA en suero deben ser superiores a 2 ng/ml para asegurar la correcta interpretación de la eficacia terapéutica.	B
Los beneficios potenciales de la terapia citotóxica y los efectos adversos esperados deben ser discutidos con cada paciente individualmente.	C
En los pacientes con CAPHR que son candidatos para la terapia citotóxica, docetaxel a 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas es la droga de elección, ya que ha demostrado un beneficio significativo de supervivencia.	A
En los pacientes con metástasis óseas sintomáticas debido a CAPHR, docetaxel o mitoxantrona con prednisona o hidrocortisona son viables las opciones terapéuticas. Si no está contraindicado, docetaxel es el agente preferido sobre la base de la ventaja significativa en el alivio del dolor.	A
En los pacientes con recidiva después de la quimioterapia con docetaxel de primera línea, con base en los resultados de un estudio prospectivo clínico aleatorizado de fase III, cabazitaxel y abiraterona se consideran como opción de primera elección para el tratamiento de segunda línea.	A
Docetaxel de segunda línea puede ser considerada en los pacientes que respondieron previamente tratados con docetaxel. Un tratamiento de lo contrario se va a adaptar a los pacientes individuales. En el caso de los pacientes no son elegibles para cabazitaxel o abiraterona, docetaxel es una opción.	A

### 7.3.2.1. ESTANDARES DE SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA<sup>26-28</sup>

Cada Institución deberá establecer un procedimiento de trabajo en el que se defina el proceso de prescripción, validación farmacéutica, preparación, dispensación y administración de quimioterapia, así como las responsabilidades en cada fase.

En cada fase del proceso se definirá el perfil profesional necesario, garantizándose el nivel de formación y adiestramiento del personal.

Deberá existir un programa educativo comprensible para el personal nuevo, con un periodo mínimo de adaptación.

## Planificación de la quimioterapia

- a) Antes de prescribir un régimen de quimioterapia se deberá de tener:
- Confirmación histológica del cáncer.
  - Estadio inicial del cáncer y situación actual.
  - Historia médica completa y examen físico que incluya peso, talla y valoración de función de órganos específicos.
  - Presencia o ausencia de alergias, historia de otras reacciones de hipersensibilidad.
  - Registro de la medicación actual del paciente incluyendo medicamentos sin receta y terapias complementarias y/o alternativas.
  - Valoración de la necesidad de soporte psicológico.
- b) El plan de tratamiento deberá incluir como mínimo fármacos, dosis, duración e indicación de la terapia.
- En quimioterapia oral se incluirá en el plan, la frecuencia de las visitas médicas y monitorización necesaria para ese fármaco.
- c) Deberán estar establecidos protocolos de diagnóstico y tratamiento con referencias fácilmente disponibles y actualizadas anualmente. Quedarán claramente definidas las pruebas de laboratorio y el intervalo para cada régimen específico.
- Para prescripciones que varíen del régimen estándar se anotará en la H<sup>a</sup> de Salud las referencias en las que se basa.
- Las razones para modificación de dosis o suspensión de una quimioterapia deben de estar documentadas en la H<sup>a</sup> de Salud.
- d) Se entregará el formulario de CI para el tratamiento quimioterápico.

## Prescripción de la quimioterapia

- a) No se deben autorizar órdenes verbales salvo para detener una administración de quimioterapia.
- b) Sólo debe prescribirse una quimioterapia en hojas preimpresas o con prescripción electrónica.
- c) En las hojas de prescripción sólo deberán figurar los agentes quimioterápicos de ese régimen y sus dosis individualizadas.
- d) La información mínima que deberá contener la prescripción será la siguiente:
- Datos completos de identificación del paciente, incluyendo el peso y la talla.
  - Nombre o código del protocolo si está aprobado por el hospital o si se trata de un protocolo de investigación aprobado.
  - Número de ciclo.
  - Citostáticos que componen el esquema. Se utilizará el nombre por principio activo. En ningún caso se utilizarán nombres comerciales, abreviaturas o acrónimos.
  - Dosis de cada citostático. Se prestará especial atención a la coma que delimita los decimales para que no haya lugar a la confusión. Nunca se colocarán ceros a la derecha de la coma. Por el contrario se colocará un cero a la izquierda de la coma cuando la dosis es menos que la unidad.
  - Cuando un mismo citostático se administre durante varios días en el ciclo se especificará siempre la dosis diaria, y opcionalmente se añadirá la dosis total del ciclo, pero en ningún caso se especificará solamente esta última.

- En el caso en el que se apliquen reducciones por toxicidad se especificarán los porcentajes aplicados a cada fármaco, con objeto de que las dosis puedan ser recalculadas en la validación farmacéutica.
- Para las unidades de las dosis se utilizarán las abreviaturas del sistema internacional. Nunca se utilizará la “U” para representar “unidades” puesto que puede ser confundida con un cero.
- Se especificarán los días y, cuando proceda, las horas de administración de cada medicamento.
- Se especificará la vía, vehículo, modo de administración y duración para cada medicamento.
- En la orden médica se incluirá la medicación adyuvante necesaria, incluyendo la hidratación, antieméticos, factores estimulantes, etc.
- Identificación del médico prescriptor.

### **Validación farmacéutica**

- a) Recalculará la superficie corporal, dosis y reducciones.
- b) Comprobará que la prescripción se ajusta al correspondiente protocolo aprobado en el hospital (o artículo en que se basa). En el caso de que algún aspecto no quede suficientemente claro se consultará con el médico que ha hecho la prescripción.
- c) Revisará el historial de quimioterapia del paciente para comprobar la concordancia del nuevo ciclo con los recibidos anteriormente y para asegurarse de que no se sobrepasen las dosis máximas acumuladas.

### **Preparación de la quimioterapia**

El proceso de validación dará como resultado las hojas de trabajo y etiquetas, las cuales constituirán el documento de trabajo para el personal que llevará a cabo la preparación. Por ese motivo, la hoja de trabajo deberá incluir toda la información necesaria para que la preparación se realice de forma segura y para que no sea necesario realizar ningún tipo de cálculo.

La información mínima que debe de incluir la hoja de trabajo es la siguiente:

- Identificación del paciente.
- Detalle de cada preparación: vehículo, volumen, medicamento (diluyente y volumen si requiere reconstitución), dosis y volumen y número de viales necesarios.
- Condiciones de conservación hasta su administración.
- Instrucciones especiales de preparación, si procede.

La preparación se llevará a cabo por personal debidamente adiestrado que seguirá los procedimientos establecidos en la unidad, orientados a mantener la asepsia de la preparación y la seguridad del manipulador.

La quimioterapia debe ser etiquetada inmediatamente después de su elaboración.

La información mínima que deberá incluir la etiqueta es la siguiente:

- Nombre completo del paciente y una segunda identificación del paciente (NUSA o número de historia).

- Principio activo del fármaco.
- Vía de administración.
- Dosis total.
- Volumen requerido para administrar esta dosis.
- Fecha de administración.
- Fecha y hora de preparación y caducidad.

El Servicio de Farmacia mantendrá un registro incluyendo fármaco, lote, y nombre del paciente para el que se preparó la quimioterapia.

### **Información al paciente**

Antes de iniciar la quimioterapia cada paciente recibirá documentación escrita que incluya por lo menos:

- Información sobre su diagnóstico.
- Objetivo de la terapia.
- Duración planeada de la quimioterapia y programación.
- Información de las posibles reacciones adversas a corto y largo plazo.
- Síntomas o riesgos específicos de los fármacos que requieran contactar con el médico.

### **Administración de la quimioterapia**

- a) Siempre habrá un médico responsable para proporcionar asistencia y orientación durante toda la administración de la quimioterapia.
- b) Inmediatamente antes de la administración de la quimioterapia el enfermero deberá verificar la identidad del paciente usando por lo menos dos identificadores y confirmar que la medicación dispensada por farmacia se corresponde exactamente con la prescripción.
- c) La administración se llevará a cabo siguiendo los procedimientos normalizados para prevenir el riesgo ocupacional y la extravasación.
- d) En todo momento se estimulará al paciente para que participe en el control de su propio tratamiento. Se recomienda que se entregue al paciente una copia del tratamiento que va a recibir, para que pueda comprobar cada dosis antes de ser administrada.
- e) En el caso en el que se prescriba al paciente citostáticos orales para ser administrados en el domicilio deberá asegurarse que el paciente ha comprendido perfectamente la duración de la terapia, y si es posible dispensarle la medicación justa y proporcionarle los detalles de cómo debe administrarse la medicación. A todos los pacientes se les suministrará material educativo en formato papel que incluya información sobre la preparación, administración y eliminación de la quimioterapia oral.
- f) En el caso de que el paciente abandone el hospital con algún dispositivo para quimioterapia en perfusión continua ambulatoria, asegurarse de que el paciente ha recibido y comprendido las instrucciones precisas con información por escrito.

### **Monitorización y valoración**

En cada visita durante la administración de la quimioterapia el médico valorará y

documentará en la Hª de Salud:

- Cambios en el estado clínico, incluyendo el peso.
- Cambios en el estado general.
- Alergias, reacciones previas y toxicidad relacionadas con el tratamiento.
- Cambios en la medicación concomitante.
- Preocupaciones psicosociales del paciente y necesidad de ayuda.

En cada visita clínica durante la administración de la quimioterapia el médico comprobará la medicación actual del paciente incluyendo medicamentos sin receta y terapias complementarias y alternativas.

Se establecerá un proceso para documentación y seguimiento de los pacientes que no acuden al tratamiento y a las consultas médicas.

Se evaluará y registrarán las toxicidades relacionadas con el tratamiento usando definiciones o criterios estándar.

### 7.3.3. RADIOTERAPIA<sup>2</sup>

#### ASPECTOS GENERALES

La prostatectomía radical (PR) y la radioterapia (RT) consiguen resultados semejantes si seleccionamos bien a los pacientes, ya que los mejores resultados aparentes de la cirugía se deben a la mezcla de estadios en pacientes tratados con RT, como demuestran las series más modernas analizadas (Grado de recomendación B)<sup>2</sup>.

Por otro lado hemos de tener en cuenta que cuando existen ganglios afectos o metástasis las posibilidades de curación se pierden no teniendo sentido la cirugía (sólo paliativa), y utilizándose la RT con carácter paliativo, o la hormonoterapia.

#### ENFERMEDAD LOCALIZADA

(Enfermedad localizada (Estadíos I a III))

##### A. Enfermedad localizada de bajo riesgo.

- Cirugía
- Braquiterapia exclusiva
- Radioterapia externa (RTE) a dosis altas (72-76 Gy)
- Observación en pacientes mayores de 75 años o con esperanza de vida < 5 años y con PSA-DT (tiempo de duplicación del valor del PSA) alto >3 años.

##### B. Enfermedad localizada de riesgo intermedio

- Cirugía
- Braquiterapia + RT externa

- RTE (dosis altas de al menos 74 Gy) + BAC (bloqueo hormonal androgénico completo, antiandrógeno sólo durante 1 mes) durante 4-6 meses de duración total, iniciándose dos meses antes del inicio de la radioterapia
- Si se debe irradiar vesículas seminales la dosis recomendada es de 50-54 Gy, como profiláctica y >66 GY según dosimetría. La dosis recomendada en la irradiación ganglionar es de 45 Gy si profiláctica.

Valorar hormonoterapia exclusiva en los casos con contraindicación de todos los tratamientos locales.

Si no tolera hormonoterapia, subir las dosis de RT > 76 Gy o tratamiento combinado de RT externa + braquiterapia

### C. Enfermedad localizada de alto riesgo

- RTE (dosis altas >74 Gy) + BAC de cuatro meses de duración iniciándose dos meses antes del inicio de RT continuando durante la RT y se proseguirá el tratamiento con análogos de LHRH durante dos a tres años.
- Hormonoterapia exclusiva en los pacientes con contraindicación de RTE.
- Si se debe irradiar vesículas seminales la dosis recomendada es de 50-54 Gy, como profiláctica y >66 GY según dosimetría. La dosis recomendada en la irradiación ganglionar es de 45 Gy si profiláctica.

El BAC (bloqueo antiandrógeno completo) se iniciará con un mes de bloqueo completo (se administrará un análogo de la LHRH, que se iniciará después de al menos 7-10 días de tratamiento con antiandrógenos, pudiendo continuar este antiandrógeno durante 1 mes y suspenderlo) y posteriormente se seguirá sólo con el análogo de la LHRH, durante todo el tiempo prescrito (2 a 3 años). Mínimo un año.

El estadio T4N0M0, aunque conceptualmente sea un estadio IV, se debe tratar como estadio III de alto riesgo, desde el punto de vista del tratamiento radioterápico y bloqueo hormonal.

### ENFERMEDAD METASTÁSICA (ESTADÍOS IV)<sup>2</sup>

- En caso de que el paciente haya sido sometido a prostatectomía se hará privación androgénica indefinida +/- RT (metástasis óseas, etc...).
- Si no ha sido operado: privación androgénica indefinida +/- RT externa según síntomas locales o a distancia (metástasis óseas, etc...). Valorar hormonoterapia indefinida en N+.

A todos los pacientes en **tratamiento hormonal** (antiandrógenos, análogos de la LHRH o bloqueo completo) se les debe realizar estudio y prevención si procede de la **osteoporosis**.

Si tuvieran **crisis de sofocos** muy intensas, se debe valorar la administración de Venlafaxina 37,5 (1 comp/12 h) o trazadona 75 mg/d.

**Profilaxis de ginecomastia** con RT o con tamoxifeno 10-20 mg/día durante 6 meses al inicio de la HT.

## RECAÍDA POSTRADIOTERAPIA

- PSA < 10: Tratamiento local: cirugía
- PSA > 10: Bloqueo hormonal (suele ser enfermedad sistémica)

Criterios de selección para un tratamiento local	
Criterios exclusión	Criterios inclusión
Biopsia negativa o no biopsia	Biopsia prostática positiva
Gleason 7-10 en la recaída	Gleason 2-6 en la recaída
Enfermedad sistémica	Ausencia de enfermedad sistémica
Expectativa de vida < 5 años	Expectativa de vida > 10 años
Intervalo libre de enfermedad < 2 años	Intervalo libre de enfermedad > 2
Tiempo de duplicación del PSA corto (< de 6 meses)	Tiempo de duplicación del PSA largo (> de 9 meses)
PSA > 10	PSA < 10

Fuente. Elaboración propia

## BRAQUITERAPIA<sup>2</sup>

### Indicaciones de tratamiento con braquiterapia

#### Implante temporal:

- 9,5 Gy x 4 sesiones, en monoterapia (experimental aun) con Ir-192.
- 45 Gy RT Ext. + 11,5 Gy x 2 con Ir-192 ó 60 Gy de RT externa + 1 implante de 9 Gy

#### Implante permanente:

##### **T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, PSA ≤10, Gleason <7:**

- 145 Gy I-125

##### **T2c, PSA 11-20, Gleason 7-8:**

- RT ext. + implante
  - 45 Gy pelvis + 110 Gy I-125
  - Valorar el uso de BA preimplante

#### **Contraindicaciones**

- RTU previa, con defecto anatómico prostático importante.
- Volumen prostático > 50 cc después de intento de reducción de volumen con manipulación hormonal.
- IPSS > 20 o Q max < 10 ml/seg.

Según los factores de riesgo sería contraindicación absoluta de tratamiento con braquiterapia exclusivo, pero no de tratamiento combinando (RT externa + braquiterapia):

- Estadío >T2b (clínico o RX)
- PSA >20, Gleason >7.

### 7.3.3.1. ESTÁNDARES DE SEGURIDAD EN RADIOTERAPIA

#### ETAPAS CLÍNICAS SEGÚN RD DE CONTROL DE CALIDAD EN RADIOTERAPIA 1566/1998<sup>29</sup>

##### Características de calidad

##### 1. Etapa clínica de EVALUACIÓN INICIAL:

- Entrevista clínica en 1ª consulta con anamnesis, exploración física completa con valoración del estado general del paciente y presencia o no de síntomas a tratar, como dolor, estenosis, etc.; revisión de estudios de imagen disponible y propuesta del Comité de Tumores del Centro. Valoración que realiza el médico especialista en Oncología Radioterápica de la localización del tumor, extensión de la enfermedad y posibilidades terapéuticas aplicables, que permitan ofrecer al paciente la mejor opción terapéutica. Será un criterio de calidad la valoración funcional usando escalas validadas (tipo índice de Karnofsky-ECOG-OMS) y para la evaluación del dolor (EVA, escala visual analógica), mediante auditorías de historias clínicas.

##### 2. Etapa clínica de DECISIÓN TERAPÉUTICA:

- Aplicación del protocolo asistencial; información al paciente de su estadio, opciones, pronóstico, etc.; tipo de tratamiento; modalidad; definición de volumen tumoral y vías de diseminación; volúmenes a irradiar de forma preventiva, identificar órganos críticos. Será un criterio de calidad el grado de cumplimentación del protocolo mediante auditorías de historias clínicas.
- Recabar el CI específico o en su defecto el aprobado por la Comisión de historias Clínicas del centro, quedando registrado en la Hª de Salud que se obtiene. Será un criterio de calidad que el documento esté presente en la Hª de Salud y adecuadamente cumplimentado.

##### 3. Etapa clínico-técnica de LOCALIZACIÓN TUMORAL:

- La planificación del tratamiento radioterápico que consigue una mejor distribución dosimétrica en los volúmenes de tratamiento elegidos es la radioterapia externa conformada tridimensional (3D) a partir de una Tomografía axial computarizada<sup>30</sup>. Será un criterio de calidad la planificación dosimétrica en 3D, reflejado en el informe dosimétrico del tratamiento y en la Hª de Salud.
- Obtención de las imágenes anatómicas digitales del paciente mediante una exploración de Tomografía Axial Computarizada, de la región a tratar, que debe contar con determinadas características para su uso en radioterapia. Se podrá realizar con contraste IV para resaltar los vasos sanguíneos y facilitar la delimitación de las regiones ganglionares.
- Procedimientos consensuados de inmovilización, simulación virtual, revisados periódicamente. Criterio de calidad la presencia de procedimientos de inmovilización y simulación en cada Centro.
- Inmovilización: decúbito supino con dispositivo plano inclinado o similar (cuna alfa adaptada), los brazos se sitúan tras la cabeza y se valorara giro de cabeza si irradiamos fosa supraclavicular. En pacientes con mamas voluminosas se puede emplear inmovilizaciones en prono o lateralizadas<sup>31</sup>.

- Marcaje de estructuras: en caso de una irradiación postoperatoria tras mastectomía, es importante colocar marcadores radiopacos en la cicatriz de la misma, para que quede incluida dentro del campo de tratamiento y en caso de cirugía conservadora se pueden colocar marcadores radioopacos en el lecho quirúrgico durante el acto quirúrgico<sup>32</sup>.

#### 4. Etapa clínica-técnica de diseño del PLAN DE IRRADIACIÓN:

- Se hace una propuesta terapéutica en base a la enfermedad, el estado funcional del paciente, los medios disponibles, la experiencia y el estado del arte de la especialidad.
- Definir las características de tratamiento, como los volúmenes a irradiar, calidad de la radiación a emplear, dosis por fracción, dosis total, nº de fracciones, duración total del tratamiento, carácter convencional, hipo-hiperfraccionado, acelerado, etc.
- **Volúmenes de irradiación** según las características descritas en el anexo de radioterapia.
- **Calidad de la irradiación:** fotones de 4-6 MV procedentes de aceleradores lineales de electrones con colimación secundaria con multiláminas automáticas siempre que sea posible o con plomos de cerrobend. **También se pueden utilizar electrones.**

**Técnicas de irradiación:** se realizará radioterapia externa conformada tridimensional. Se recomienda técnica de campos isocéntricos. Hay otras técnicas de radioterapia que pueden emplearse según disponibilidad en cada Centro y los procedimientos específicos. Aunque no existen ensayos randomizados, hay varias técnicas especiales de radioterapia que se pueden emplear: la IMRT (radioterapia de intensidad modulada), nos permite reducir la dosis en los órganos críticos, podría usarse en la irradiación de mama izquierda (disminuir toxicidad cardiaca)<sup>34</sup>. La braquiterapia se puede emplear para la sobreimpresión del lecho quirúrgico como zona de alto riesgo de recaída.

- **Dosis de radiación:** Vienen descritas en el anexo de RT.
- Esquemas de tratamiento radioterápico: Vienen descritas en el anexo.
  - Limitación de dosis en órganos de riesgo: Descrito anteriormente.
- Como criterio de calidad del plan de irradiación se reflejará en el informe dosimétrico el esquema de tratamiento, dosis media en los volúmenes descritos, dosis por fracción y dosis recibida en órganos de riesgo.

#### 5. Etapa clínica de SIMULACIÓN DEL PLAN DE TRATAMIENTO.

- Es la reproducción fidedigna y documentada de las condiciones del tratamiento prescrito en el plan de irradiación en la Unidad de tratamiento, antes de iniciarlo:
  - Identificación del paciente.
  - Aplicar la inmovilización específica.
  - Alineación del paciente con los ejes de la unidad con relación a las referencias cutáneas tatuadas.
  - Verificación de las variables de la Unidad recogidas en la hoja de tratamiento.
  - Verificación de las puertas de entrada cutáneas con la luz del colimador.
  - Colocación y verificación de las protecciones de conformación o de las multiláminas previstas.

- Adquisición de imágenes radiológicas de referencia o conformadas en tiempo real.
- Comparación con las imágenes previstas en la planificación aceptada (DRR).
- Obtención de documentación gráfica controlable.
- Como criterio de calidad debe registrarse en la Hª de Salud la verificación mediante comprobaciones portales de los campos de tratamiento.

#### **6. Etapa clínica de APLICACIÓN DE TRATAMIENTO:**

- Proceso mediante el cual se lleva a cabo el plan de irradiación previsto, reproduciendo en la unidad de tratamiento los parámetros de irradiación y posición del paciente, contenidos en el informe dosimétrico y la ficha de tratamiento cada una de las sesiones de tratamiento:
  - Identificación adecuada del paciente en cada sesión.
  - Verificación inicial de la puesta en tratamiento o etapa de simulación del tratamiento.
  - Verificaciones del tratamiento en sesiones sucesivas.
  - Verificación periódica de las puertas de entrada de los haces según protocolo de cada Centro.
  - Revisión periódica de la ficha de tratamiento.
- Se deben documentar en cada aplicación las posibles incidencias.
- Criterio de calidad, presencia de al menos 2 verificaciones portales de las puertas de entrada.

#### **7. Etapa clínica de CONTROL DEL TRATAMIENTO:**

- Se controla la aplicación del tratamiento, sus características, así como la respuesta de la enfermedad y evolución del enfermo.
- Procedimientos :
- Valoración semanal de la respuesta de la enfermedad. Criterio de calidad, registro en la Hª de Salud de al menos 2 ó 3 revisiones durante el tiempo de tratamiento radioterápico.
- Su clasificación, como: progresión, estabilización, remisión parcial y/o remisión completa. Siempre que sea posible se llevará a cabo con medidas objetivas y reproducibles.
- Decisión, en su caso, de las modificaciones del tratamiento.
- Valoración de la respuesta al tratamiento de los tejidos sanos.

#### **8. Etapa clínica de EVALUACIÓN FINAL:**

- Etapa clínico-técnica en la que se revisan las características de tratamiento administrado y sus efectos sobre la enfermedad, los tejidos sanos y el estado del paciente.
  - Documentación de todo el proceso realizado.
  - Protocolos diagnósticos, terapéuticos, técnicos y de valoración de la respuesta y toxicidad.
- Valorar la necesidad de emitir un informe al responsable del servicio en caso de detectar variaciones relevantes en el proceso.
- Establecer las pautas de tratamiento complementario o de la toxicidad detectada.
- Establecer el protocolo de seguimiento, si se considera pertinente.

- Redactar un informe del tratamiento administrado. Criterio de calidad, informe de fin de tratamiento que refleje las características dosimétricas, así como fechas de inicio y final de tratamiento radioterápico, para facilitar la continuidad asistencial.

### 9. Seguimiento del paciente después del tratamiento:

- Etapa clínica en la que se valora la evolución de la enfermedad y los posibles efectos tóxicos agudos, y la eventual aparición de efectos tóxicos tardíos. Criterio de calidad, búsqueda activa y registro de toxicidad con escalas adecuadas.
- Objetivos: Valorar la eficacia del tratamiento administrado.
- Sistema de evaluación: Revisión de historias clínicas o de los datos informatizados para valorar los resultados terapéuticos a largo plazo, mediante los índices de supervivencia bruta y específica y control local a 5 y 10 años, así como la incidencia de efectos tóxicos tardíos. En caso de fracaso terapéutico o toxicidad tardía relevante, análisis de sus causas.

### 7.3.4. GUÍA ORIENTATIVA DE PROTOCOLO PLANIFICACIÓN / SIMULACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

#### MÁRGENES DE PRV (ÓRGANOS DE RIESGO) Y PTV RECOMENDADOS

#### TÉCNICA DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO<sup>35</sup>.

#### DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES Y ÓRGANOS CRÍTICOS

##### • BAJO RIESGO:

- CTV1= próstata (excluyendo la presencia de invasión perineural, que aconseja entonces tratarlo como riesgo intermedio).

##### • RIESGO INTERMEDIO (RTE + BAC 2 meses antes de la RTE y continuar hasta completar 6 meses):

- CTV1= próstata + 5 mm de margen (enfermedad extracapsular).
- CTV2= CTV1 + porción proximal de las vesículas seminales (1 cm) (irradiación profiláctica de las vesículas seminales completas si el riesgo es mayor del 15%).
- CTV3= ganglios linfáticos periprostáticos / paraseminales +/- ganglios obturadores, presacros e ilíacos. Se recomienda incluirlos si el riesgo de afectación ganglionar supera el 15% (nomograma del MSKCC o fórmula de Roach).

##### **Fórmula de Roach** (estimación del estadio patológico basado en la tabla original de **Partin**):

ECE (enfermedad extracapsular) =  $3/2 \times \text{PSA} + 10 \times (\text{GS} (\text{grado de Gleason}) - 3)$

Afectación vesículas seminales =  $\text{PSA} + 10 \times (\text{GS} - 6)$

Afectación ganglionar =  $2/3 \times \text{PSA} + 10 \times (\text{GS} - 6)$

##### • ALTO RIESGO (RTE + BAC 2 meses antes de la RTE y continuar hasta completar 36 meses):

- CTV1 = próstata + 5 mm de margen (enfermedad extracapsular).
- CTV2 = CTV1 + porción proximal-distal de las vesículas seminales, (al menos 2 cm) (irradiación profiláctica de las vesículas seminales si el riesgo es mayor del 15%).
- CTV3 = ganglios linfáticos periprostáticos / paraseminales +/- ganglios obturadores, presacros e ilíacos. Se recomienda incluirlos si el riesgo de afectación ganglionar supera el 15%.

### **Ver riesgo de afectación normograma del MSKCC o fórmula de Roach.**

#### **DELIMITACIÓN DE GANGLIOS PÉLVICOS<sup>36</sup>**

- Iniciar el contorno del CTV ganglionar pélvico al nivel del interespacio L5/S1 (nivel distal de los ganglios ilíacos comunes y ganglios presacros proximales)
- Tomar un margen de 7 mm alrededor de los de los vasos ilíacos, conectando el contorno de los ganglios ilíacos internos y externos en cada corte de TAC, dejando fuera el intestino, vejiga u hueso.
- Contornear los ganglios presacros (subaórticos solo) desde S1 hasta S3, siendo el borde posterior el borde anterior del sacro y el borde anterior 10mm anterior al borde anterior del sacro, dejando fuera el intestino, la vejiga y el hueso.
- Detener el contorno del CTV de los ilíacos externos en el inicio de las cabezas femorales (marca ósea del inicio del ligamento inguinal).
- Detener el contorno del CTV de los ganglios obturadores en el límite superior del pubis.

#### **DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES Y ÓRGANOS CRÍTICOS**

##### **• PTV**

- Determinado por los sistemas de inmovilización, localización prostática y verificación. Oscila entre 1-0,8 cm, y a nivel posterior (rectal) entre 0,8-0,5 cm.
- En caso de intensidad modulada y RT guiada por imagen reducir el margen a 0,5 cm en todos los sentidos, salvo en el nivel posterior en el que puede reducirse a 0.2-0.3 cm.

##### **• DOSIS**

- Se recomienda una dosis  $\geq 72$  Gy en tumores de bajo riesgo (en la última publicación de la guía de la EAU se recomienda 74 Gy).
- En los de riesgo intermedio y alto, dosis mínima de  $\geq 76$  Gy, alcanzándose dosis superiores, entre 76-80 Gy con técnicas de IMRT.
- Si se debe irradiar vesículas seminales la dosis recomendada es de 50-54 Gy, como profiláctica y  $>66$  GY según dosimetría. La dosis recomendada en la irradiación ganglionar es de 45 Gy si profiláctica.
- En los pacientes que no se pueda administrar tratamiento hormonal, se recomiendan dosis de al menos 76 Gy o superior.
- Dosis en punto ICRU de 78 Gy en riesgo intermedio.
- Valorar la utilización de esquemas hipofraccionados (70 Gy/2,5 Gy sesión o menor)

## ÓRGANOS DE RIESGO

### • Recto, vejiga, cabezas femorales, valorar bulbo peneano.

- A modo de orientación se dan la dosis límite en órganos de riesgo, aunque la decisión final de la dosis límite en órganos críticos, debe de definirla el protocolo específico del centro en función de los sistemas de inmovilización y verificación, disponibilidad de técnicas especiales (IMRT) o de IGRT.
- Dosis recto: V75 < 5%, V 72 12%, V70 < 25-30%, V60 < 40-50%, V40 < 60%: dosis media ≤ 50 Gy. Se recomienda dibujar el ano, por la diferente radiosensibilidad.
- Dosis vejiga: V70-72 < 30-35%, V60 < 40% (60% según otros autores), V40 < 60% (70% según otros autores).
- Dosis intestino delgado: TD 5/5 50 Gy en 1/3 del órgano y 40 Gy a 3/3. TD 50/5 60 Gy a 1/3 del órgano o 55Gy en 3/3. No sobrepasar 50 Gy en un volumen > 200 cc.
- En intestino grueso no sobrepasar los 55-60 Gy.
- Dosis cabezas femorales: V52 ≤ 20% (según otros autores 5%), V65 ≤ 5%, No sobrepasar de Dmax los 68 Gy.
- Dosis bulbo peneano y cuerpos cavernosos: V 52,5 < 50%. Se aconseja V50 ≤ 90% (no es dosis limitante).

## TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DE RESCATE TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL<sup>37</sup>

Debajo borde inferior de la sínfisis púbica		Comentarios
Anterior	Borde posterior hueso púbico	
Posterior	Pared rectal anterior	Puede hacerse cóncavo alrededor del receso rectal lateral
Inferior	8-12 mm debajo de la unión vésico-uretral	Puede ampliarse si hay afectación del ápex. Puede llegarse hasta un corte por encima del bulbo peneano si no se identifica la unión vésico-uretral.
Lateral	Músculo elevador del ano. Obturador interno.	
Encima del borde superior de la sínfisis púbica		Comentarios
Anterior	1-2 cm posteriores de la pared vesical	
Posterior	Fascia mesorrectal	Puede hacerse cóncavo alrededor del receso rectal lateral
Superior	Nivel del final proximal de los vasos deferentes o 3-4 cm por encima del punto más alto de la sínfisis púbica	Los conductos pueden estar retraídos postoperatoriamente. Incluir el remanente postoperatorio de las vesículas, si están afectas
Lateral	Fascia sacro-recto-genito-pubica	Si hay enfermedad extraprotática, se puede expandir en la base hasta el obturador interno

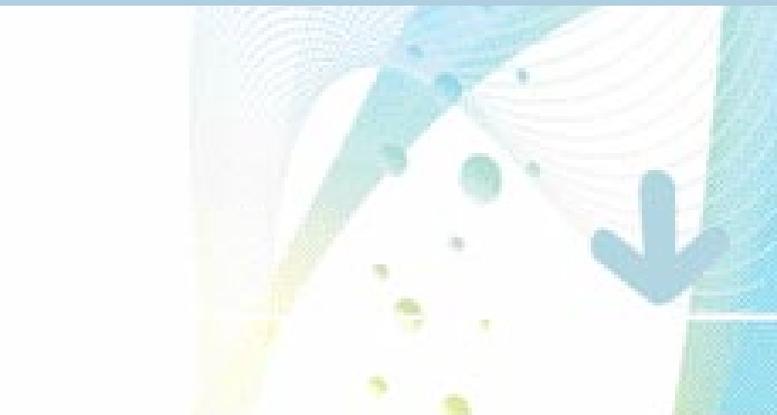
- La expansión de PTV recomendada es de 0,6 -1,5 cm.
- Valorar la irradiación de cadenas ilioobturatrices cuando existen factores de alto riesgo.
- La dosis recomendada es de 66 a 70 Gy en función de la enfermedad residual en uno o dos CTV (según afectación de vesículas o no). Si RT en ganglios pélvicos. Incluir un nuevo CTV hasta 45-50 Gy.

### **Profilaxis de la Ginecomastia inducida por tratamiento con antiandrógenos**

- **RT externa** 4 Gy × 3 con electrones de 9 MeV (reducción del riesgo de ginecomastia en 70%).

### **7.3.5. TRATAMIENTO PALIATIVO<sup>12</sup>**

1. Se debe ofrecer el zoledronato a pacientes con metástasis esqueléticas para prevenir complicaciones óseas (Grado A de recomendación).
2. Se debe considerar de forma precoz en el manejo de las metástasis óseas dolorosas los tratamientos paliativos tales como radionúclidos (Estroncio 90 o Samario 153), radioterapia externa y uso adecuado de analgésicos (Grado B de recomendación).
3. El tratamiento de estos pacientes debe estar directamente relacionado con la calidad de vida y el manejo del dolor (Grado A de recomendación).
4. La cirugía espinal descompresiva o la radioterapia espinal descompresiva debe considerarse una urgencia en pacientes con síntomas neurológicos (Grado A de recomendación).



## ANEXO 8

### SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

## ASPECTOS GENERALES<sup>12</sup>

Los pacientes diagnosticados de CAP se siguen habitualmente de por vida.

El PSA es el método diagnóstico más fiable en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata tratados con intención curativa. El PSA debe llegar a ser indetectable y permanecer así a lo largo del tiempo de supervivencia del paciente. Por tanto las pruebas básicas en el seguimiento de los pacientes con CAP son la determinación de los niveles séricos de PSA, la anamnesis específica y el tacto rectal si el PSA está por encima de 0,2 ng/ml.

No se recomienda utilizar de rutina pruebas de imagen y éstas debe ser reservadas para situaciones específicas.

No se ha estudiado bien la periodicidad de las revisiones y qué pruebas son necesarias en cada visita, y frecuentemente deben ser individualizadas.

## SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA<sup>12</sup>

1. En pacientes asintomáticos, se recomienda una anamnesis específica de la enfermedad, una medición del PSA sérico, acompañados de un tacto rectal (sólo si recidiva bioquímica) como seguimiento rutinario. Se deben realizar a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento, después cada 6 meses hasta el tercer año, y posteriormente anualmente (Grado B de recomendación).

2. Tras prostatectomía radical, dos elevaciones consecutivas por encima del nivel sérico de PSA > 0,2 ng/ml se puede asociar con enfermedad residual o recidiva (Grado B de recomendación).

3. Tras radioterapia, más que un valor de corte específico, la elevación del PSA > 2,0 ng/ml por encima del valor nadir, es el signo más fiable de enfermedad persistente o recidiva (Grado B de recomendación).

4. Tanto la palpación de un nódulo como la elevación del PSA sérico pueden ser signos de recidiva local de la enfermedad (Grado B de recomendación).

5. Se recomienda la detección de una recidiva local mediante ecografía transrectal y biopsia sólo si ésta va a afectar al tipo de tratamiento (rescate, radioterapia o cirugía). En la mayoría de los casos, la ecografía transrectal con biopsia no es necesaria previo a un tratamiento de segunda línea (Grado B de recomendación).

6. Se pueden detectar recidivas locales o metástasis mediante TAC / RNM pélvica o gammagrafía ósea. Se pueden omitir estas pruebas en pacientes asintomáticos con PSA sérico < 20 ng /ml y velocidad de PSA < 2ng/ml/año. pero los datos a este respecto son dispersos (Grado B de recomendación).

RNM endorrectal o PET puede beneficiar a pacientes muy seleccionados, con sospecha de recidiva local y PSA > 1-2 ng/ml, pero no se puede considerar su uso de rutina en la práctica clínica diaria.

7. En el seguimiento no se recomienda la realización rutinaria de gammagrafía ósea u otras pruebas de imagen en pacientes asintomáticos. Si un paciente tiene dolor óseo, se debería realizar una gammagrafía ósea independientemente de los niveles de PSA sérico (Grado B de recomendación).

## SEGUIMIENTO TRAS HORMONOTERAPIA<sup>12</sup>

1. Se debe evaluar a los pacientes a los 3 y 6 meses tras el inicio del tratamiento. Al menos se debe realizar una medición del PSA sérico, tacto rectal y una cuidadosa evaluación de los síntomas para valorar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios.

2. Se debe ajustar el seguimiento a cada paciente en particular, de acuerdo con los síntomas, factores pronósticos y el tratamiento prescrito (Grado B de recomendación).

3. En aquellos pacientes con enfermedad estadio M0 con una buena respuesta al tratamiento, se debe realizar una revisión cada 6 meses, que debe incluir una anamnesis dirigida de la enfermedad, tacto rectal y la determinación de un PSA sérico (Grado B de recomendación).

4. En aquellos pacientes con enfermedad estadio M1 con una buena respuesta al tratamiento, se deben programar las revisiones cada 3 - 6 meses. Un seguimiento mínimo debería incluir una anamnesis dirigida de la enfermedad, tacto rectal y una medición del PSA sérico, frecuentemente complementada con la determinación de la hemoglobina, creatinina sérica y fosfatasa alcalina (Grado B de recomendación).

5. Cuando acontece una progresión de la enfermedad o si el paciente no responde al tratamiento prescrito, se debe individualizar el seguimiento (Grado B de recomendación).

6. No se recomienda las pruebas de imagen de rutina en pacientes estables (Grado B de recomendación).





## **ANEXO 9**

### **HERRAMIENTAS RELACIONADAS CON EL PAI HBP/CAP**



<http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/portal/index.jsp>

- Nuestro compromiso por la Calidad:
  - Plan Integral de Oncología (2007-2012)
  - Instrumento de ayuda para la toma de decisiones: Alternativas de tratamiento para el cáncer de próstata. ¿Qué opción prefiero?
  - Catálogo de consentimiento informado
  - Observatorio para la Seguridad del Paciente

<http://www.aeu.es/>

Asociación Española de Urología

<http://www.uroweb.org/>

European Association of Urology

<http://www.nccn.org/index.asp>

National Comprehensive Cancer Network

<http://www.semfyec.es/es/>

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria