



## OncoGuia de pròstata

OG02/2004 Novembre 2004

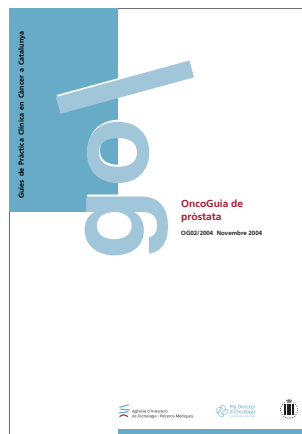
## ÍNDEX

### PART I: PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES

. Procés	7
. Metodologia	8
. Fonts d'informació consultades	10

### PART II: ONCOGUIA DE PRÒSTATA

. Algorismes	11
. Introducció i epidemiologia	17
. Referència al grau histològic	18
. Prostatectomia radical	20
. Radioteràpia del carcinoma de pròstata	20
. Braquiteràpia del carcinoma de pròstata	22
. Tractament de la malaltia disseminada	22
. Tractament de segona línia i de la malaltia hormonorefractària	24
. Quimioteràpia en càncer de pròstata	25
. Bibliografia	27
. Annex. Recomanacions generals per a la redacció d'un informe d'anatomia patològica de càncer de pròstata	31



#### Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:

OncoGuia de pròstata. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2004 (OG02/2004)

#### EDICIÓ I DISTRIBUCIÓ

AATRM

#### CORRECCIÓ

AATRM

#### DISSENY

J. López Corduente

#### IMPRESSIÓ

AATRM

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B-44.319-2005

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada el maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la investigació orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

#### © Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

#### Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Esteve Terradas, 30  
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili  
Edifici Mestral, 1a planta  
08023 Barcelona  
T. 93 259 42 00  
F. 93 259 42 01  
e-mail: [direccio@aatrm.catsalut.net](mailto:direccio@aatrm.catsalut.net)  
<http://www.aatrm.net>

## Comitè organitzador i de metodologia de les OncoGuies

- **Dr. Joan Vidal-Jové**  
Coordinador del Programa, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques - Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep M. Arnau de Bolós**  
Cap de secció de farmacologia clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia
- **Dra. Marta Aymerich Martínez**  
Directora de la CIRIT, Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació
- **Dr. Josep M. Borràs Andrés**  
Director, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep R. Germà Lluch**  
Director de Desenvolupament Oncològic, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Roger Pla Farnos**  
Director del Pla Director d'Oncologia a Catalunya
- **Sr. Antoni Parada Martínez**  
Documentalista, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Isabel Parada Martínez**  
Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Elisa Rius Umpiérrez**  
Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Joan MV Pons i Rafols**  
Director, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

## Experts en càncer de pròstata

- **Dr. Fernando Aguiló Lucía**  
Cap de secció d'urologia, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Antonio Alcaraz Asensio**  
Cap clínic del servei d'urologia, Fundació Puigvert de Barcelona
- **Dr. Juan Alcover García**  
Cap del servei d'urologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. Anna Balil Gilart**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dr. Romà Bastús Piulats**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital Mútua de Terrass
- **Dr. Joaquim Bellmunt Molins**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Marcos Busto Barrera**  
Servei de radiodiagnòstic, Hospital del Mar
- **Dr. Josep M. Caballero Giné**  
Servei d'urologia, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dr. José A. Carceller Vidal**  
Cap de servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dr. Juan Cardenal Carro**  
Servei d'oncologia radioteràpica, ICO, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Joan Carles Galcerán**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital del Mar
- **Dr. Francesc Casas Duran**  
Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Lluís Cecchini Rosell**  
Servei d'urologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Josep Comet Batlle**  
Servei d'urologia, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Enric Condom Mundó**  
Servei d'anatomia patològica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Montserrat Estorch Cabrera**  
Servei de medicina nuclear, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Ferran Ferrer González**  
Institut d'oncologia radioteràpica, Hospital de l'Esperança
- **Dr. Albert Font Pous**  
Servei d'oncologia mèdica, ICO, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Palmira Foro Arnalot**  
Institut d'oncologia radioteràpica, Hospital de l'Esperança
- **Dra. Maica Galán Guzmán**  
Servei d'oncologia mèdica, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Enrique Gallardo Díaz**  
Unitat d'oncologia mèdica, Corporació Sanitària Parc Taulí
- **Dr. A. Gallart**  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Dario García Rojo**  
Unitat d'urologia, Corporació Sanitària Parc Taulí

- **Dr. Antoni Gelabert Mas**  
Cap de servei d'urologia, Hospital del Mar
- **Dr. Josep Ramon Germà Lluch**  
Cap de servei d'oncologia, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dr. Jesús Guajardo Guajardo**  
Coordinador de l'oncologia urològica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dr. Ferran Guedea Edo**  
Cap de servei d'oncologia radioteràpica, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dr. Ivan Henríquez López**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus
- **Dr. Josep Jové Teixidor**  
Servei d'oncologia radioteràpica, ICO Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Anna Lafuerza Torres**  
Servei d'oncologia, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus
- **Dr. José Antonio Lorente**  
Servei d'urologia, Hospital del Mar
- **Dra. Pilar Luque Gálvez**  
Unitat d'urologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. Montse Llobera Serentill**  
Servei d'oncologia, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta
- **Dr. Víctor Macías Hernández**  
Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital General de Catalunya
- **Dr. Xavier Maldonado**  
Servei de radioteràpia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. José Pablo Maroto Rey**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Joan Morote Robles**  
Servei d'urologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Miquel Nogué Aliguer**  
Servei d'oncologia mèdica, Hospital General de Vic
- **Dr. Miquel Ordís Dalmau**  
Cap de servei del servei d'urologia, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Joan Palou Redortai**  
Cap clínic del servei d'urologia, Fundació Puigvert, Barcelona
- **Dr. Josep Pardo Masferrer**  
Cap de servei d'oncologia radioteràpica, Hospital General de Catalunya
- **Dr. Agustí Pedro Olivé**  
Cap de servei d'oncologia mèdica, radioteràpia i quimioteràpia, Clínica Plató
- **Dr. Jordi Puig Domingo**  
Servei de radiologia, Corporació Sanitària Parc Taulí
- **Dr. Francesc Pujol Bosch**  
Cap de servei d'urologia, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus
- **Dr. Joaquim Ristol Pont**  
Unitat d'urologia, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dra. Amelia Rivas Palmer**  
Servei de diagnòstic per la imatge, CETIR Centre Mèdic
- **Dra. Isabel Roca Bielsa**  
Servei de medicina nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron
- **Dr. Josep M<sup>a</sup> Saladie Roig**  
Servei d'urologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Carmen Sánchez Torres**  
Unitat de RM, IDI Badalona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Gemma Sancho Pardo**  
Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Narcís Serrallach Mila**  
Cap de servei d'urologia, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Josep M. Solé Monne**  
Servei de radioteràpia, Hospital General de Catalunya
- **Dr. José Francisco Suárez Novo**  
Servei d'urologia, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Ines de Torres Ramírez**  
Servei de patologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Enrique Trilla Herrera**  
Servei d'urologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Joaquim Vesa Llanes**  
Unitat d'urologia, Hospital de Figueres
- **Dr. Humberto Villavicencio Maurich**  
Director del servei d'urologia, Fundació Puigvert

## Assessors externs de l'OncoGuia de pròstata

- Dr. **John Blasko**  
UWMC Cancer Center, EUA
- Dr. **Laurent Boccon**  
Hôpital Bichat Paris, França
- Dr. **Javier Cassinello**  
Hospital Universitario de Guadalajara
- Dr. **Mario Eisenberg**  
Johns Hopkins Medical Institutions, EUA
- Dr. **Pablo Fernández**  
Instituto Oncológico de Guipuzcoa
- Dr. **Hedvig Hricak**  
MSKCC - Nova York, EUA
- Dr. **J. Antonio Lorente**  
IMAS - IMIM Barcelona
- Dr. **Mack Roach**  
UCSF Comprehensive Cancer Center, San Francisco, EUA
- Dr. **Peter Scardino**  
MSKCC - Nova York, EUA
- Dr. **Avishay Sella**  
Rabin Medical Center Tel Aviv, Israel
- Dr. **Michael Zelefsky**  
MSKCC - Nova York, EUA



## PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES

### PROCÉS

#### Introducció

Les OncoGuies són l'eina que utilitza el Pla Director d'Oncologia per aconseguir l'equitat terapèutica. El Departament de Sanitat i Seguretat Social ha instaurat el Pla Director d'Oncologia a Catalunya que, entre altres objectius, estableix que s'han de desenvolupar mesures de millora de l'atenció oncològica basades en la millor evidència científica possible. La gestió d'aquest Pla Director ha estat encomanada a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), empresa pública que té entre les seves missions assessorar el CatSalut-Servei Català de la Salut en la prevenció i el control del càncer a Catalunya així com en la millora de l'atenció oncològica de la població.

D'altra banda, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), també

empresa pública del CatSalut, té entre els seus objectius generar informació procedent de l'anàlisi rigorosa i sistemàtica de l'evidència científica a fi que aquells que han de prendre decisions dins del sistema sanitari ho facin fonamentant-se en la millor informació disponible. En aquest sentit, l'AATRM té àmplia experiència en la realització i l'avaluació de guies de pràctica clínica.

Aquests objectius i missions van cristal·litzar en la firma d'un acord ICO-AATRM per crear un programa conjunt denominat Programa de Guies de Pràctica Clínica en Càncer-OncoGuies, que presenta com a atributs fonamentals la qualitat, l'eficiència i la transparència.

#### Actors

L'ús d'una OncoGuia ha de garantir que es rebi el tractament recomanat pels estudis científics i els experts de tot el món involucrats en aquest tipus de malaltia. Per aconseguir aquesta fita, es va decidir que l'administració sanitària exerciria un paper dinamitzador, i que els actors fonamentals i responsables del desenvolupament de les esmentades OncoGuies serien els professionals de l'atenció sanitària, recolzats metodològicament per l'AATRM.

Les Comissions de Tumors i els departaments d'Oncologia Mèdica, Hematologia, Oncologia Radioteràpica, i Cirurgia; especialitats mèdiques i quirúrgiques com Digestiu, Endoscòpia, Pneumologia, Ginecologia, Cirurgia Plàstica, Cirurgia Toràctica; així com els especialistes en Serveis Centrals, Anatomia Patològica, Radiologia i Medicina Nuclear dels hospitals de la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública (XHUP) en són els participants. Tots ells aporten l'experiència clínica plasmada en els protocols existents dels principals tipus de tumors i, en la fase corresponent del procés, revisen i discuteixen l'elaboració dels algorismes i el redactat del text de les OncoGuies fins a aconseguir el document definitiu, i es constitueixen en Comitè d'Experts que vetllarà per l'actualització continuada de les esmentades OncoGuies. Aquesta part del procés és fonamental per establir la dinàmica de participació i consens

que fa que el document final sigui producte de tothom i propietat tant dels experts com de les agències encarregades de produir-ho.

L'AATRM compilà i revisà sistemàticament, avaluant la seva qualitat, les guies de pràctica clínica disponibles, nacionals i internacionals, sobre els tipus de càncer que ens ocupen. També avalua la qualitat dels protocols assistencials vigents a Catalunya pel que fa al grau d'evidència que els sustenta i al grau d'acord amb l'experiència revisada. Posteriorment, redactà les corresponents guies, que van ser discutides en diferents jornades de treball organitzades amb aquesta finalitat tant amb professionals de les diferents institucions catalanes com amb experts de l'àmbit internacional. Les principals guies internacionals avaluades han estat les de la *National Comprehensive Cancer Network*, les de la *Fédération Française de Centres de Lutte Contre le Cancer*, les del *Cancer Care Ontario* i les del *National Institute for Clinical Excellence*.

L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, al seu torn, dona el seu suport científic al temps que coordina l'elaboració de les recomanacions generals per a la redacció dels informes patològics mitjançant la Societat Catalana d'Anatomia Patològica.

Així, les OncoGuies estan basades en l'estat del coneixement científic, la revisió de l'experiència internacional i les aportacions d'experts del nostre context, perfilant i establint la seva aplicabilitat al nostre entorn sanitari. Per tant, permetran donar garantia de rebre el millor tractament demostrat, independentment del

lloc de residència. S'ha de destacar que, en aquest cas, la innovació consisteix en l'estandardització d'aquests tractaments. Els atributs d'equitat, protecció i consens són els que reflecteixen més fidedignament la utilitat de les OncoGuies.

## Contingut

La qualitat principal és el fet de ser bàsiques i clares. La guia tipus disposa de la composició següent:

- Comitè d'experts involucrats
- Procés i metodologia d'elaboració
- Algorismes de diagnòstic, tractament i seguiment
- Text explicatiu
- Bibliografia

Està previst incorporar una base de dades de resultats amb indicadors d'atenció oncològica (supervivència lliure de malaltia, supervivència

global, nombre de ganglis analitzats, i d'altres específics del tipus de tumor). Aquesta base de dades serà una incorporació diferencial i innovadora respecte a la resta de guies de pràctica clínica internacionals vigents avui dia. Actuarà tant de control de qualitat com de testimoni de la necessitat d'actualització de les OncoGuies.

L'objectiu qualitatiu és fer unes OncoGuies fiables i integradores, que puguin competir en qualitat i universalitat amb qualsevol de les considerades de referència als diferents entorns socio-sanitaris.

## METODOLOGIA

### Vinçle de les recomanacions amb l'evidència científica disponible

En els algorismes de les OncoGuies es proposen una sèrie d'intervencions diagnòstiques, preventives o terapèutiques per a diferents tipus de tumors. Per decidir les recomanacions per a cadascun dels casos s'han tingut en compte els protocols existents i la pràctica clínica actual en els diferents hospitals catalans, així com les opinions i arguments dels membres dels diferents grups de treball expressats en una sèrie de reunions obertes i programades dins d'un pla de treball estructurat. El mètode de treball bàsic ha estat l'elaboració d'uns esborranys que s'han anat debatent i no s'han donat per definitius fins a arribar a un consens per part del grup d'experts. Els membres dels grups de treball han fet esmenes als diferents esborranys (per escrit o a les mateixes reunions) que s'han discutit en tots els casos a les reunions programades.

Per a una sèrie de recomanacions seleccionades per cada grup de treball, en funció de la seva rellevància, s'han afegit dues tasques addicionals. En primer lloc, s'ha comprovat el grau d'acord que sobre la recomanació ha existit dins del grup de treball i també se li ha

assignat una categoria dins d'una classificació del grau de consens. En segon lloc, s'ha fet una breu síntesi de l'evidència científica disponible que dona suport a la intervenció, amb l'assignació d'una categoria dins d'una classificació segons la seva qualitat.

Així, cada una d'aquestes recomanacions seleccionades s'esmenta en els algorismes amb dos valors: un referit al grau de consens dins del grup de treball i un altre referit a la qualitat de l'evidència científica que la recolza; habitualment, s'afegeix una crida a un text en què se sintetitza breument l'evidència. A continuació, es descriuen el procés i les categories d'ambdues classificacions. Les classificacions s'han elaborat tenint en compte les propostes actuals del *National Cancer Institute* ([www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)), la *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* ([www.nccn.org/](http://www.nccn.org/)), l'*NHS Scotland* ([www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/](http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/)), l'*Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI* ([www.icsi.org/](http://www.icsi.org/)), la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* ([www.fnclcc.fr/](http://www.fnclcc.fr/)) i l'*AATRM* ([www.aatrm.net/](http://www.aatrm.net/)).



## Classificació de l'evidència científica disponible

Habitualment, la majoria de classificacions vigents avui dia utilitzen com a element bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció que es planteja. En general, concedeixen el nivell més alt de la classificació als estudis en els quals l'assignació dels pacients als diferents grups ha estat aleatòria (habitualment assaigs clínics controlats aleatoritzats o metaanàlisis d'assaigs clínics d'aquestes característiques) i el nivell mínim a l'opinió d'experts en absència d'evidència de nivell superior. En categories intermèdies se situen els estudis epidemiològics observacionals analítics amb un grup control (per exemple, estudis de cohorts o de casos i controls) i els estudis observacionals sense un grup control (per exemple, sèries de casos).

Com s'acaba de comentar, la majoria de classificacions valoren fonamentalment l'evidència sobre l'eficàcia de la intervenció que es planteja i no valoren formalment qüestions relacionades amb el risc de iatrogènia, ni la conveniència de la intervenció ni els seus costos. Acceptant com a plantejament inicial que l'eficàcia és el primer que s'ha de tenir en compte, en el cas concret de l'oncologia s'ha valorat que era fonamental reflectir a la classificació quina era la variable de mesura d'eficàcia emprada als estudis que donen suport a la intervenció plantejada, ja que es considera superior una mesura que ha demostrat millorar la supervivència que una altra que només ha demostrat millorar la taxa de respostes tumorals.

### Classificació del grau de consens

<b>Categoria E</b>	<b>Estàndard.</b> Quan tot el grup de treball està d'acord en considerar recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
<b>Categoria OC</b>	<b>Opció de consens.</b> Quan la majoria (90%) del grup de treball considera recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
<b>Categoria O</b>	<b>Opció.</b> Quan hi ha discrepàncies majors sobre si la intervenció és recomanable i no s'ha arribat a un consens per part de la majoria del grup de treball.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions sobre les quals hi hagi hagut, al si del grup de treball, graus de consens que poden haver estat diferents.

### Classificació de l'evidència disponible

<b>Categoria 1</b>	Estudis experimentals amb assignació aleatòria (assaigs clínics aleatoritzats o metaanàlisis d'aquests assaigs clínics)
<b>Categoria 2</b>	Estudis observacionals amb grup control (estudis de cohorts, estudis de casos i controls)
<b>Categoria 3</b>	Estudis observacionals sense grup control (sèries de casos)
<b>Categoria 4</b>	Opinió d'experts

A aquestes categories s'afegeix una lletra en funció de la variable principal de mesura emprada als estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció:

<b>A</b>	Mortalitat total
<b>B</b>	Mortalitat per càncer
<b>C</b>	Qualitat de vida
<b>D</b>	Mesures indirectes (interval lliure de malaltia, interval lliure de progressió de la malaltia, taxa de resposta tumoral)

Així doncs, cada una de les recomanacions seleccionades s'ha classificat en una sèrie de nivells que van des d'un màxim d'**1A** fins a un mínim de **3D**; quan la recomanació es basava únicament en l'opinió d'experts no tenia sentit assignar la lletra corresponent a la variable principal de mesura.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions recolzades per una evidència científica que pot ser de qualitat diferent i ser classificada, per tant, en nivells diferents.

## Limitacions del mètode utilitzat

### Classificació del grau de consens

No s'han fet votacions formals al si dels grups de treball i el grau de consens ha estat estimat pel coordinador del grup, encarregat d'anar incorporant la classificació de l'evidència científica disponible i el grau de consens per a cada una de les intervencions seleccionades. Posteriorment, la classificació provisional del grau de consens per a cada intervenció era

confirmada, o modificada si es donava el cas, a les reunions del grup de treball.

No s'ha definit un mètode concret per passar de la classificació de l'evidència científica disponible a la recomanació per a cada intervenció seleccionada; no s'han definit criteris explícits per considerar els aspectes esmentats a l'apartat anterior (per exemple, magnitud dels beneficis, risc de iatrogènia, etc.) ni tampoc els costos ni aspectes relacionats amb la conveniència de les intervencions (per exemple, complexitat o necessitat d'un monitoratge especial). Sovint, alguns d'aquests aspectes s'han discutit al si dels grups de treball tot basant-se en l'evidència, en ocasions contradictòria, fet que ha influït en el grau de consens al qual s'ha arribat. En el futur es valorarà si fa falta modificar el mètode per passar de la classificació de l'evidència científica disponible a fer les recomanacions i establir el grau de consens.

#### **Classificació de l'evidència disponible**

La classificació ha utilitzat com a criteri bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a la intervenció, però no ha emprat cap escala concreta per mesurar amb més detall la qualitat específica de cada un dels diferents tipus d'estudi ni l'heterogeneïtat dels resultats entre diferents estudis. D'altra banda, s'ha centrat en l'eficàcia i en la variable principal de mesura, però no ha tingut en compte de manera formal ni la magnitud dels beneficis ni la incertesa sobre l'estimació de l'eficàcia (precisió de la mesura). Tampoc no s'ha incorporat a la valoració formal el risc de iatrogènia o toxicitat de la intervenció. Moltes d'aquestes qüestions addicionals s'han plantejat en algunes de les discussions al si dels grups de treball i han tingut el seu pes en el moment d'arribar a un major o menor grau de consens sobre la recomanació de cada una de

les intervencions. En el futur, es valorarà si val la pena incorporar formalment alguna o totes aquestes qüestions per classificar l'evidència o graduar la força de les recomanacions.

Una altra limitació ha estat que no s'han definit uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica disponible per a cada intervenció seleccionada. Per a cada una d'elles, membres concrets dels grups d'experts han fet una proposta de síntesi de l'evidència científica, amb les referències bibliogràfiques corresponents, i una proposta de classificació inicial; ambdues propostes eren sotmeses a discussió, i modificació si es donava el cas, al si del grup. En alguns casos s'ha tingut en compte l'evidència científica recollida en altres recomanacions o guies de pràctica clínica ja publicades. En el futur, es pensa a mantenir un grup reduït d'experts per a cada guia que, entre altres tasques, faci una identificació i selecció de nova evidència científica en funció de la seva rellevància per confirmar o canviar les recomanacions fetes en aquesta primera edició. Es valorarà si val la pena incorporar formalment uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica.

Finalment, cal esmentar que la classificació emprada és especialment adequada per a les intervencions preventives i terapèutiques, però probablement faria falta ajustar-la per a les intervencions diagnòstiques o pronòstiques. Malgrat aquesta limitació, tenint en compte que es començava un projecte de notable complexitat i que la majoria d'intervencions seleccionades per vincular amb l'evidència científica disponible són terapèutiques, es va decidir utilitzar una sola classificació per a totes les intervencions seleccionades. En el futur, es valorarà si fa falta ajustar aquesta classificació per a algun tipus concret d'intervenció i com fer-ho.

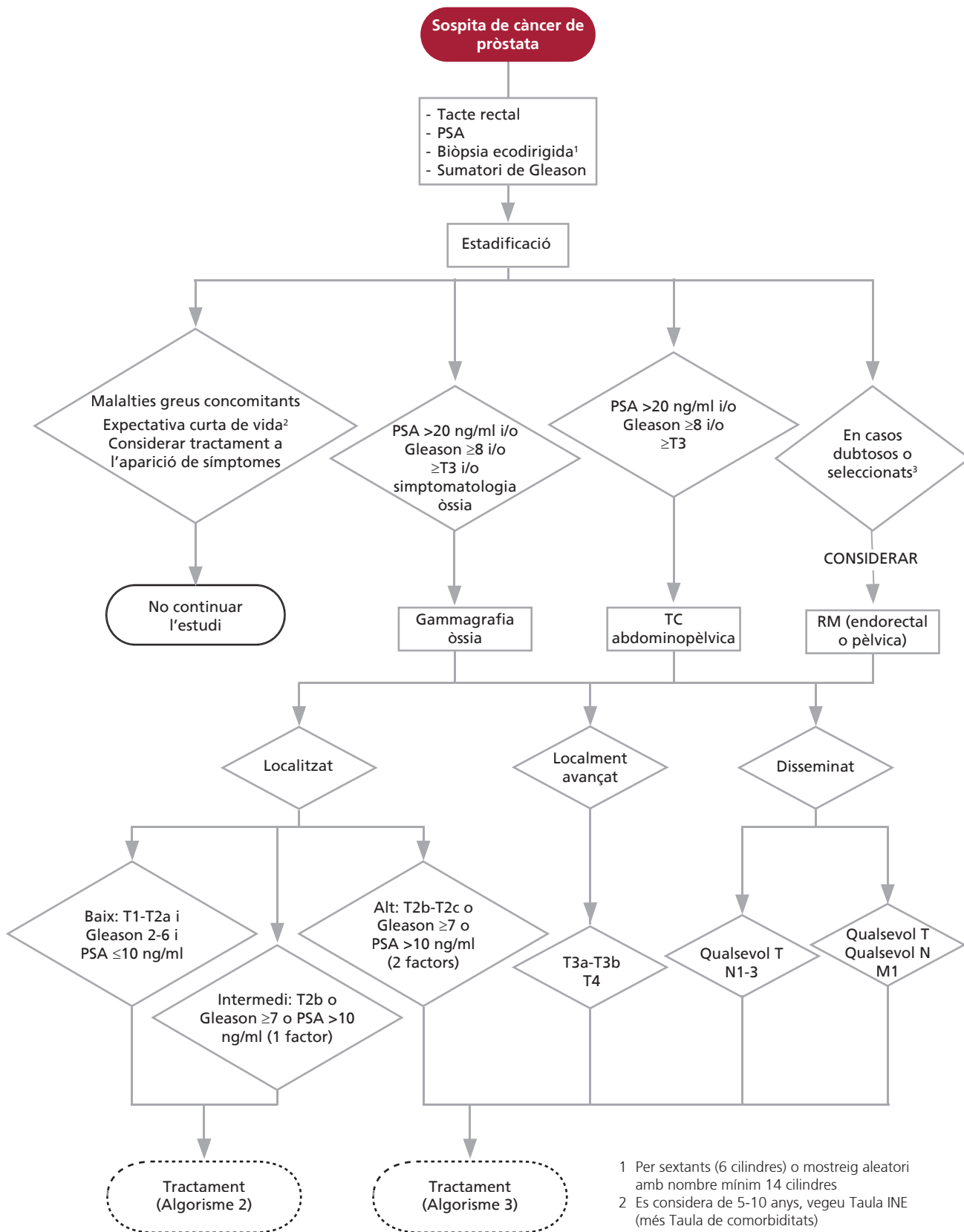
## **FONTS D'INFORMACIÓ CONSULTADES**

- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ([www.fnclcc.fr/](http://www.fnclcc.fr/))
- Institute for Clinical Systems Improvement ICSI ([www.icsi.org](http://www.icsi.org))
- National Cancer Institute NCI ([www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/))
- National Comprehensive Cancer Network NCCN ([www.nccn.org/](http://www.nccn.org/))
- National Health Service NHS Scotland ([www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines](http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines))
- National Institute for Clinical Excellence NICE ([www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/))

PART II. ONCOGUIA DE PRÒSTATA

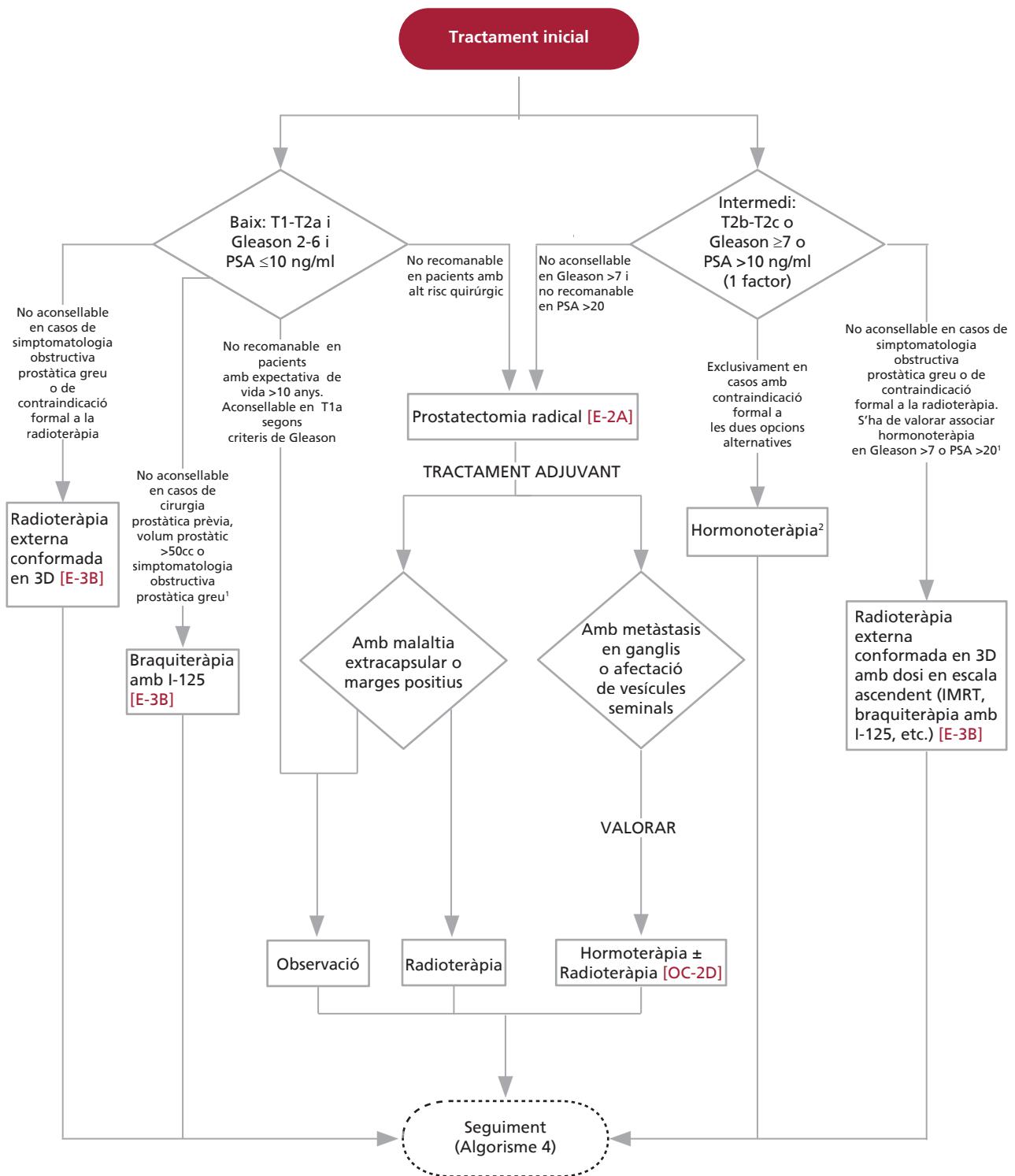
ALGORISMES

ALGORISME 1. Diagnòstic i estadificació del càncer de pròstata



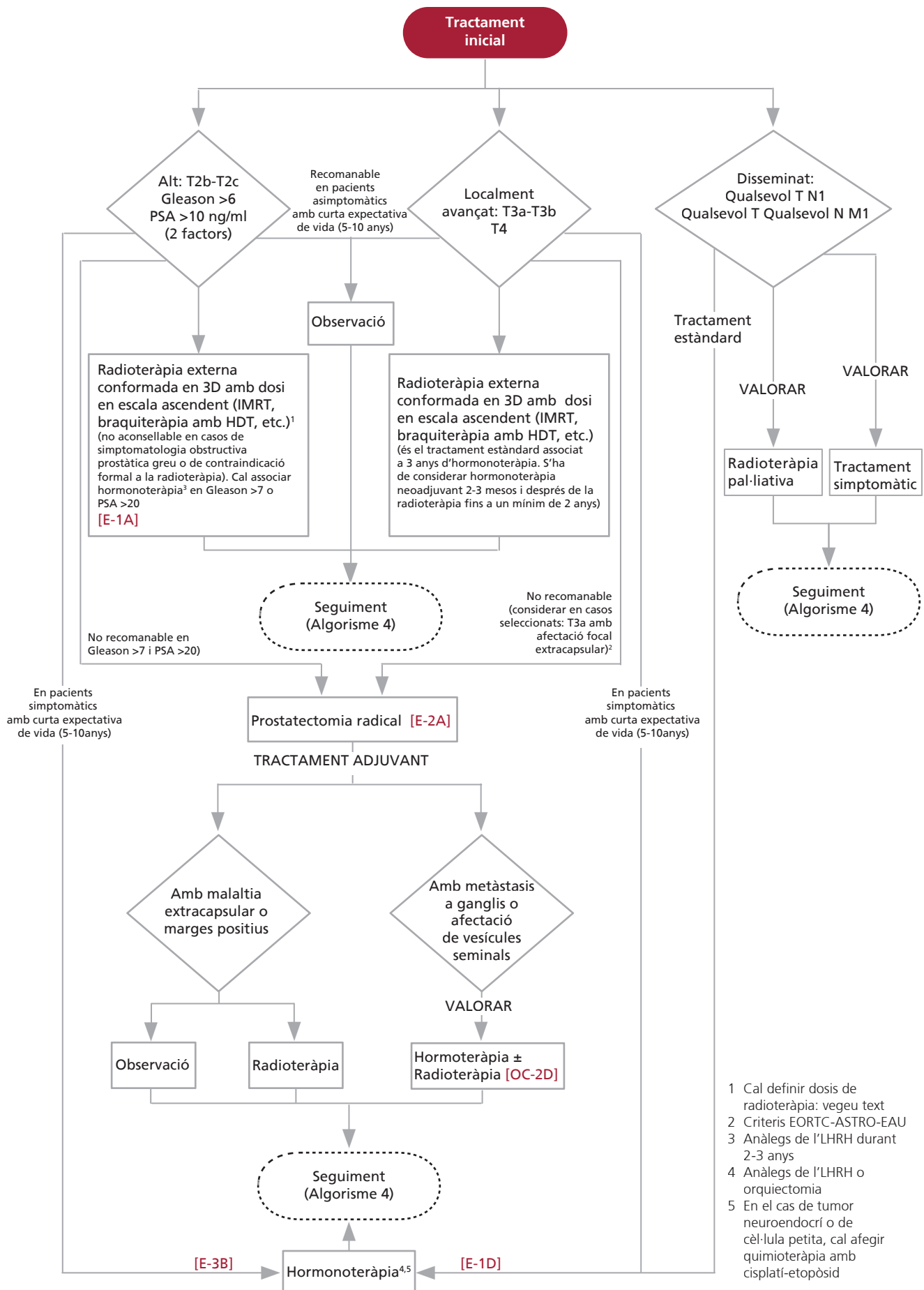
1 Per sextants (6 cilindres) o mostreig aleatori amb nombre mínim 14 cilindres  
 2 Es considera de 5-10 anys, vegeu Taula INE (més Taula de comorbiditats)  
 3 Se suggereix l'ús de l'RM endorectal o pèlvica en casos de dubtes entre T2 enfront de T3 clínics per tal de valorar l'afectació de la càpsula i vesícules seminals en els casos en què això comporti un canvi d'actitud terapèutica

ALGORISME 2. Tractament del càncer de pròstata (A)



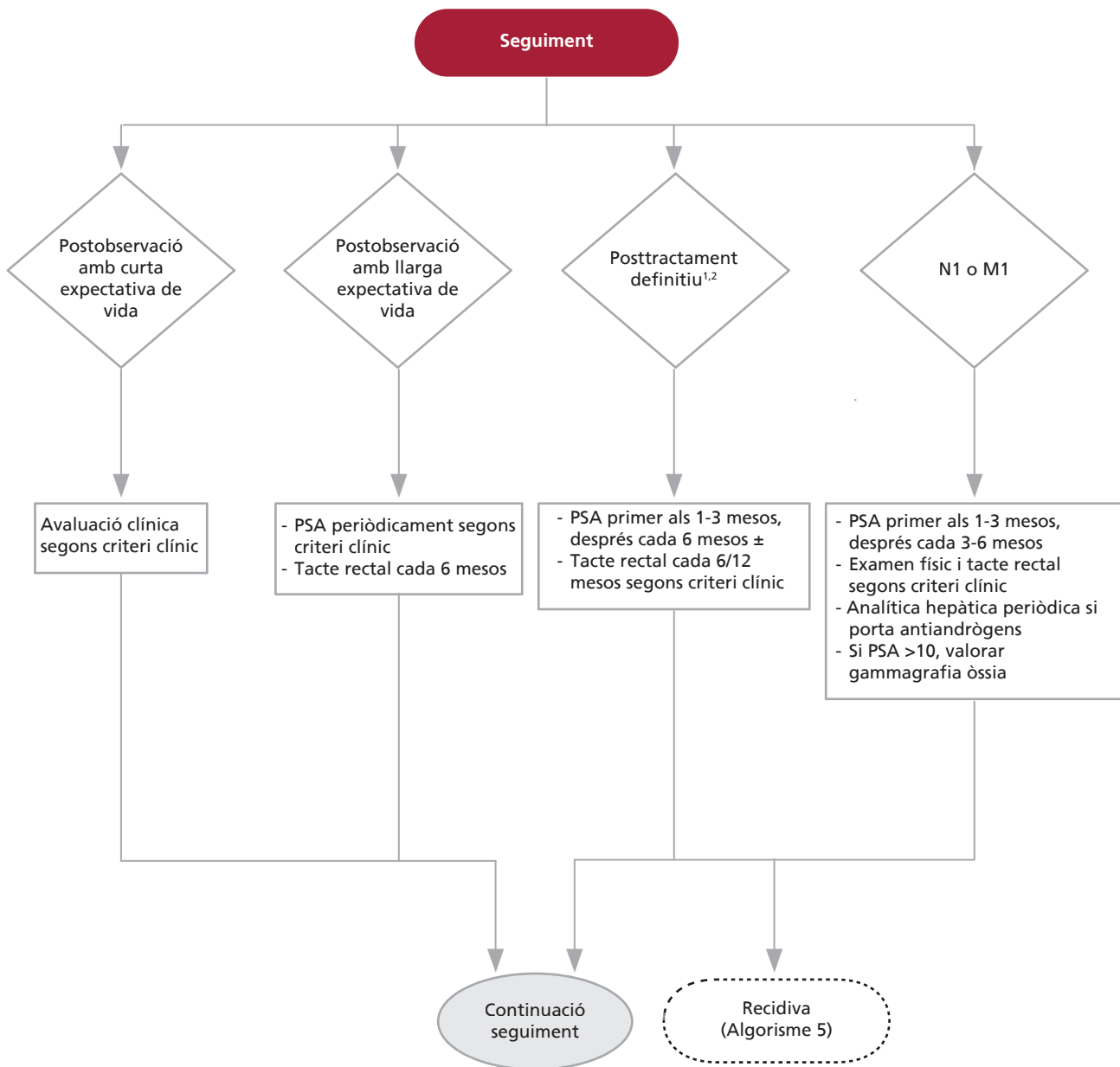
1 Criteris EORTC-ASTRO-EAU  
2 Anàlegs de l'LHRH o orquiectomia

ALGORISME 3. Tractament del càncer de pròstata (B)



1 Cal definir dosis de radioteràpia: vegeu text  
 2 Criteris EORTC-ASTRO-EAU  
 3 Anàlegs de l'LHRH durant 2-3 anys  
 4 Anàlegs de l'LHRH o orquiectomia  
 5 En el cas de tumor neuroendocrí o de cèl·lula petita, cal afegir quimioteràpia amb cisplatí-etopòsid

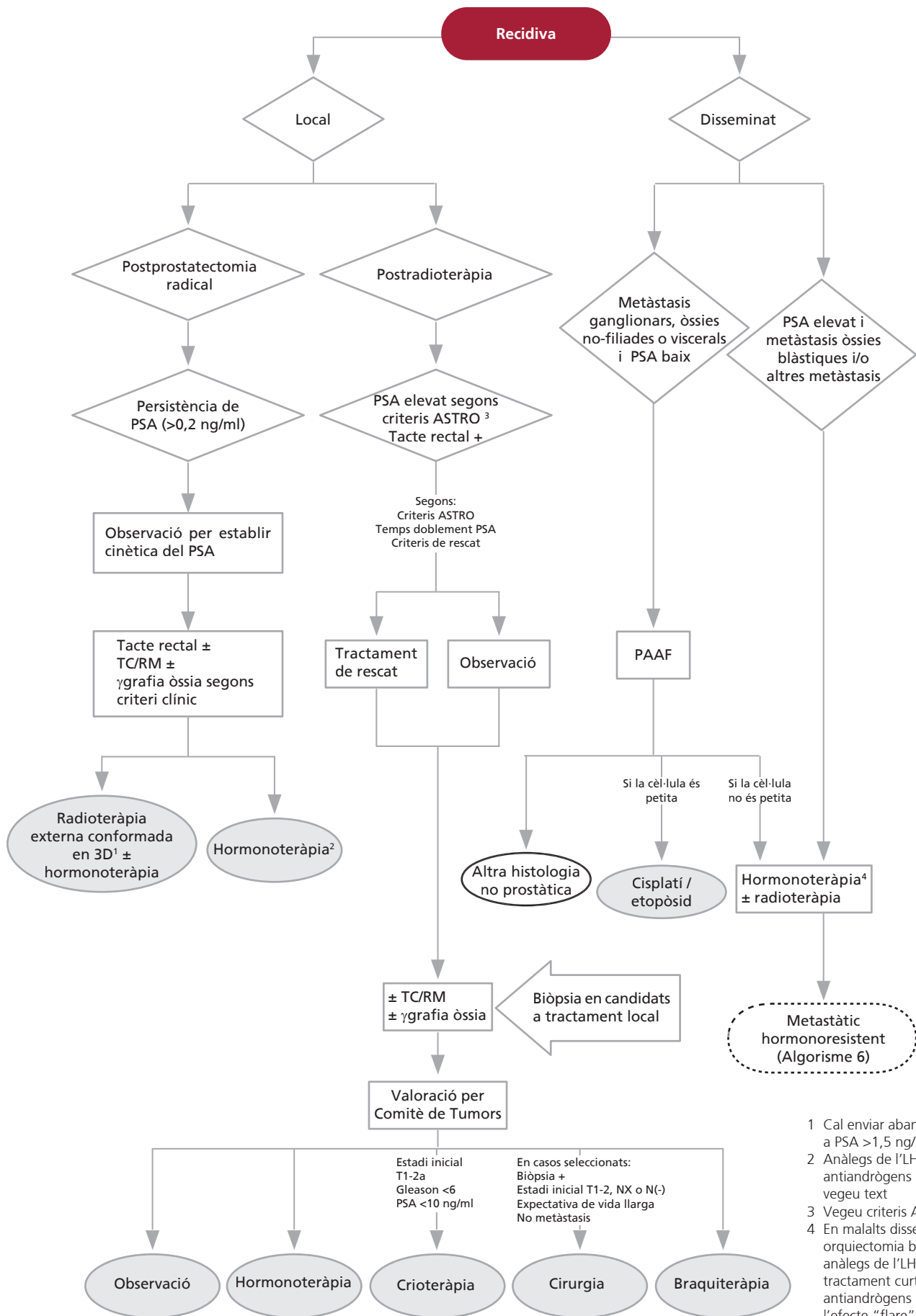
## ALGORISME 4. Seguiment



1 Postradioteràpia: seguir el criteri ASTRO

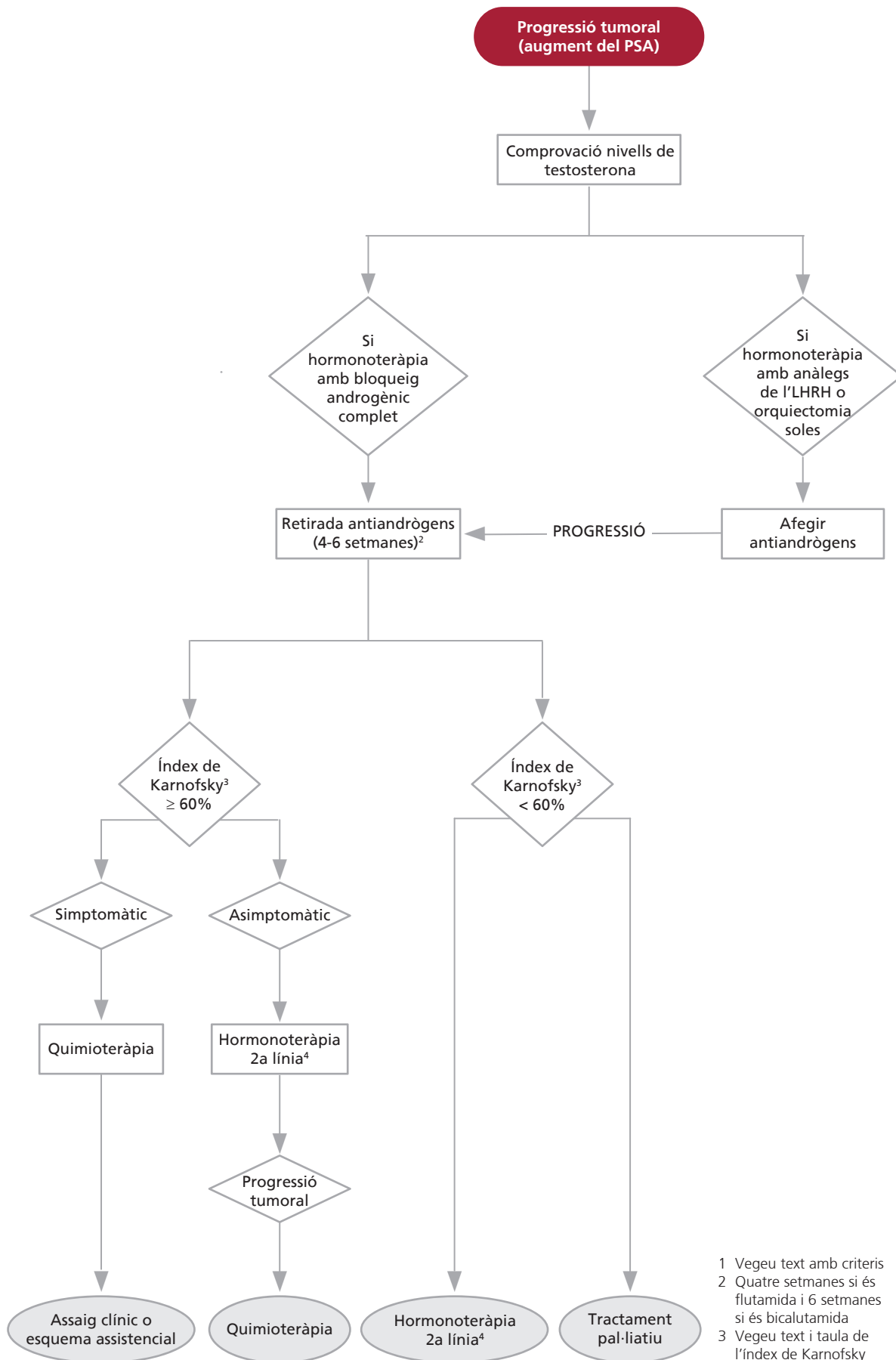
2 En pacients amb tractament hormonal igual o superior a 6 mesos, s'aconsella densitometria prèvia i posteriorment anual

ALGORISME 5. Tractament de recidiva



1 Cal enviar abans d'arribar a PSA >1,5 ng/ml  
 2 Anàlegs de l'LHRH o sols antiandrogens d'entrada: vegeu text  
 3 Vegeu criteris ASTRO  
 4 En malalts disseminats: orquiectomia bilateral o anàlegs de l'LHRH amb tractament curt amb antiandrogens per evitar l'efecte "flare"

ALGORISME 6. Càncer de pròstata metastàtic hormono-resistent<sup>1</sup>



1 Vegeu text amb criteris  
 2 Quatre setmanes si és flutamida i 6 setmanes si és bicalutamida  
 3 Vegeu text i taula de l'Índex de Karnofsky  
 4 Vegeu text



## INTRODUCCIÓ I EPIDEMIOLOGIA

El càncer de pròstata és una de les primeres neoplàsies malignes en incidència en l'home i es caracteritza pel fet que la mitjana d'edat en el moment del diagnòstic és la més elevada de tots els càncers. És un càncer menys comú abans dels 50 anys d'edat, i arriba a la màxima incidència a partir dels 75 anys. La taxa elevada de malaltia subclínica a la població general, comparada amb el baix risc de mortalitat, fa atribuir a aquesta neoplàsia un risc biològic baix, i diferents sèries obtenen unes taxes bones de supervivència als 5 i 10 anys de seguiment sense tractament definitiu. <sup>1</sup> Un 80% dels carcinomes prostàtics es diagnostica en homes de més de 65 anys. L'envelliment suposa el factor de risc més important. D'aquesta manera, entre els 65 i 75 anys d'edat, el nombre de morts per càncer en els EUA s'incrementa, mentre que en edats posteriors la competència de riscos de mortalitat per altres causes produeix una disminució de la mortalitat per la causa esmentada.

És molt important entendre la història natural en la malaltia, ja que la mitjana de supervivència després del diagnòstic d'una malaltia localitzada és d'anys.<sup>2</sup> El procés de carcinogènesi suposa una acumulació de lesions genètiques que porten a una proliferació cel·lular no controlada, amb disminució de la mort cel·lular, aparició de capacitat d'invasió i disseminació, a més d'una aturada en el procés de diferenciació. L'expressió del fenotipus maligne dependrà de l'equilibri entre els gens promotors i supressors de la carcinogènesi. El procés complet requereix múltiples passos i de la presència dels andrògens.<sup>3</sup>

En la neoplàsia prostàtica s'estima un període de 20 anys per passar d'un epiteli normal a la formació de neoplàsia intraepitelial. Es preveu que, des d'aquell moment, en 10 anys o més es pot passar a un carcinoma latent que podrà trigar de 3 a 15 anys a donar clínica. De tota manera, la troballa histològica de carcinoma no implica necessàriament la manifestació clínica de la malaltia.<sup>4</sup> Entre un 50% i un 70% dels pacients de 80 anys té focus de carcinoma a la pròstata, però només una part ho presentarà clínicament,<sup>5,6</sup> per això l'edat es considera el factor de risc més important.

Al començament dels anys noranta, la introducció del cribratge amb l'antigen prostàtic específic (PSA) va contribuir a l'increment

de la seva incidència. En els últims anys, s'ha observat una reducció de la mortalitat, encara que aquest fet no s'ha atribuït al cribratge. Un diagnòstic en estadis més inicials en una malaltia de llarga evolució contribuiria possiblement a un augment de la incidència i a una reducció de la mortalitat.

La incidència en els EUA el 1985 va ser de 85.000, i va augmentar fins a 317.000 el 1996. D'altra banda, la mortalitat va variar de 35.000 el 1985 a 41.000 el 1996.<sup>7</sup> Segons Landis i col.,<sup>8</sup> el 1998 es van diagnosticar 184.000 nous casos i les morts previstes arribaven a 39.200. I segons les dades del mes d'abril de 2000 del National Cancer Institute, el càncer de pròstata és el més freqüent en l'home en els EUA, exclouent-hi el cutani. El 2000 es va arribar a 180.400 nous casos i 31.900 morts per aquesta malaltia.

La incidència de càncer prostàtic a Catalunya durant el període 1995-1996 va ser de 29,4 per 100.000 persones i any, 1.437 casos nous, essent la segona neoplàsia en l'home després del càncer de pulmó amb una incidència de 46,3 per 100.000. Durant el mateix període va ser la quarta causa de mort després del pulmó, l'estómac i el còlon, amb un 7,5 per 100.000 i una supervivència als 5 anys del 55%. La previsió d'incidència a Catalunya en el període 2004-2005 és de 1.680 casos.<sup>9</sup> I segons l'informe de l'Institut Nacional d'Estadístiques corresponent a l'any 2000, el càncer de pròstata a Espanya, amb 5.456 morts, va ser la segona causa de mort per neoplàsia en l'home després del càncer de pulmó.

Però s'ha de tenir en compte l'increment de la detecció de tumors en estadis precoços gràcies al PSA, el qual permet diagnosticar tumors cinc anys abans de donar clínica, fet que augmenta la incidència d'estadis inicials i produeix una disminució en la incidència d'estadis avançats.

Un estudi europeu<sup>10</sup> va detectar un increment de la mortalitat en pacients d'edat superior als 65 anys durant el període 1978-1994, i es van destacar unes taxes baixes als països del sud d'Europa, les quals semblen estar relacionades amb una ingestió baixa en greixos animals.<sup>11,12</sup> La incidència de la malaltia era força heterogènia a causa de les variacions temporals en la introducció de tècniques per a la detecció. Aquest estudi no va evidenciar el decreixement en la mortalitat observat en els

EUA, encara que es podria esperar un resultat semblant, amb una millora en la supervivència com a conseqüència dels avenços a la pràctica mèdica tal com refereixen diversos estudis nord-americans.<sup>13,14</sup>

Estudis previs preveuen una incidència semblant per als mateixos grups d'edat a tot el món,<sup>3</sup> però la incidència clínica varia. Des de 1988 fins a 1991, Suïssa, Suècia i Noruega van experimentar una incidència clínica de 20 o més per 100.000 homes, comparat amb 16,8 per 100.000 als EUA, 2,6 per 100.000 a Hong Kong, 3,8 per 100.000 al Japó i 4,2 per 100.000 a Singapur. Aquest fet podria suggerir que diferències genètiques o factors ambientals podrien predominar en diferents llocs del món.

Un aspecte comentat en aquest sentit és la dieta. Whittemore<sup>15</sup> va estudiar 1.655 pacients diagnosticats de càncer prostàtic d'origen africà, europeu, xinès i japonès dels EUA des de 1987 fins a 1991, i un grup control de 1.645 controls aparellats als casos per edat, ètnia i regió de residència; i va avaluar les diferències en la dieta, l'activitat física i la mesura corporal. Així, va trobar una associació significativa

entre la ingestió total de greixos i la malaltia per a tots els grups ètnics. En centrar-se en el factor de greixos saturats, el risc s'associava feblement només als greixos monoinsaturats, però no a les proteïnes, carbohidrats, greixos poliinsaturats o el total de calories de la dieta. Entre els asiàtics nascuts fora dels EUA, el risc s'incrementava de forma independent amb els anys de residència i amb la ingesta de greixos saturats. Un consum elevat de greixos (àcid alfa linoleic de la carn vermella i la mantega) pot incrementar el risc de 2 a 3 vegades.<sup>11</sup> En canvi, els derivats de la soia (isoflavonoide) semblen tenir un efecte protector per inhibició de la funció 5alfa-reductasa<sup>16</sup> i també per inhibició de l'angiogènesi<sup>17</sup> i el transport de glucosa.<sup>18</sup>

En el tractament del càncer han de tenir-se en compte múltiples factors, que inclouen les característiques del tumor, l'estat funcional del pacient, la presència de comorbiditat o malalties associades i també factors psicològics i socioeconòmics. Així, s'ha de considerar l'esperança de vida, l'edat específica de l'individu i l'impacte en la qualitat de vida, abans d'indicar un tipus determinat de teràpia que pot suposar una morbiditat.

## REFERÈNCIA AL GRAU HISTOLÒGIC

Quan s'utilitzi el grau de Gleason com a criteri per decidir estratègies terapèutiques o assignar determinats grups o algorismes a malalts, han de tenir-se presents els aspectes següents:<sup>19-28</sup>

- En estudis recents (n=3.789 casos), s'observa una concordança del 77% entre la biòpsia i la peça de prostatectomia radical (si s'accepta un marge de  $\pm 1$  en el grau de Gleason sumatori), i una concordança exacta (el mateix grau) en el 43% dels casos. Això implica que un cas al qual s'assigna un grau 6 en la biòpsia pot convertir-se en 7 a la peça (o un grau 7 pot convertir-se en 6) i, per tant, canviar el grup que s'assigna al pacient en un percentatge que pot ser molt variable, però que de mitjana es podria estimar al voltant del 35% dels casos. En un altre 33%, aquesta discrepància pot ser encara major.
- La quantitat de cilindres de biòpsia amb tumor i la quantitat de tumor que contenen són un factor important en aquesta discrepància, encara que no són l'única causa. S'ha de ser especialment prudent si s'avalua el grau de Gleason en una escassa quantitat de glàndules neoplàsiques.
- Altres causes de discrepància estan relacionades amb aspectes tècnics de les mostres i amb l'experiència i la variabilitat entre observadors. És recomanable reavaluar el grau de Gleason de la biòpsia en el mateix centre en què ha de fer-se el tractament del malalt, en aquells casos en què el diagnòstic s'hagi fet en una altra institució. També és recomanable que el grau sigui assignat per patòlegs especialitzats en uropatologia.
- En biòpsies d'agulla es desaconsella totalment donar graus inferiors a 3 sobre 5,

perquè aquestes biòpsies, per la seva grossor reduïda, no poden reunir els criteris necessaris per identificar els patrons 1 i 2. Per tant, a partir de la biòpsia d'agulla, només es poden identificar amb certesa graus combinats a partir de 3+3. El patró 2 només es pot identificar en peces de resecció transhiatal o transuretral. El patró 1 no és acceptat per tots i, com a mínim, ha de considerar-se molt infreqüent.

→ No es pot valorar el grau histològic després del tractament hormonal. Després de la radioteràpia, només es pot valorar el grau en casos en què no mostrin efectes histològics del tractament.

## TNM Pròstata (ICD-O C61)

### NORMES PER A LA CLASSIFICACIÓ

La classificació només s'aplica als adenocarcinomes.

El carcinoma de cèl·lules transicionals de la pròstata es classifica com un tumor uretral.

Ha d'existir confirmació histològica de la malaltia.

Els procediments per valorar la classificació T, N i M són:

Categoria T: exploració física, tècniques d'imatge, endoscòpia, biòpsia i test bioquímics.

Categoria N: exploració física i tècniques d'imatge.

Categoria M: exploració física, tècniques d'imatge, estudis esquelètics i test bioquímics.

Els ganglis limfàtics regionals són els ganglis de la pelvis menor que, fonamentalment, són els ganglis iliopèlvics localitzats per sota de la bifurcació de les artèries ilíiaques primitives.

La lateralitat no afecta les categories N.

T: Tumor primari	N: Ganglis limfàtics regionals	M: Metàstasi a distància
Tx No es pot avaluar el tumor primari	Nx No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals	Mx No es poden avaluar les metàstasis a distància.
T0 No hi ha evidència de tumor primari	N0 No es demostren metàstasis ganglionars regionals	M0 No hi ha metàstasi a distància.
T1 Tumor no evident clínicament, no palpable ni visible mitjançant tècniques d'imatge	N1 Metàstasi ganglis limfàtics regionals	M1 Metàstasi a distància
T1a Tumor detectat com a troballa fortuïta en una extensió menor o igual al 5% del teixit resecat		M1a Gangli/s limfàtic/s no regionals.
T1b Tumor detectat com a troballa fortuïta en una extensió major del 5% del teixit resecat		M1b Os/Ossos
T1c Tumor identificat mitjançant punció biòpsica (per exemple, a conseqüència d'un PSA elevat)		M1c Altra/es localització/ns
T2 Tumor limitat a la pròstata		
T2a El tumor inclou la meitat d'un lòbul o menys		
T2b El tumor inclou més de la meitat d'un lòbul però no ambdós lòbuls		
T2c El tumor inclou ambdós lòbuls		
T3 Tumor que s'estén a través de la càpsula prostàtica		
T3a Extensió extracapsular unilateral o bilateral		
T3b Tumor que envaeix la/s vesícula/s seminal/s		
T4 Tumor fix o que envaeix estructures adjacents diferents de les vesícules seminals: coll vesical, esfínter extern, recte, músculs elevadors de l'anus i/o paret pèlvica		

### CLASSIFICACIÓ ANATOMOPATOLÒGICA pTNM

Les categories pT, pN i pM es corresponen amb les categories T, N i M  
No hi ha categoria pT1 perquè el teixit és insuficient per valorar la categoria pT més alta.

#### Classificació anatomopatològica pTNM

GX  
No es pot avaluar el grau de diferenciació  
G1  
Ben diferenciat (anaplàsia feble) (Gleason 2-4)  
G2  
Moderadament diferenciat (anaplàsia moderada) (Gleason 5-6)  
G3-4  
Pobrament diferenciat/indiferenciat (marcada anaplàsia) (Gleason 7-10)

Estadis			
I	T1a N0 M0 G1	III	T3 N0 M0 Qualsevol G
II	T1a N0 M0 G2, 3-4 T1b,c N0 M0 Qualsevol G T1, T2 N0 M0 Qualsevol G	IV	T4 N0 M0 Qualsevol G Qualsevol T N1 M0 Qualsevol G Qualsevol T Qualsevol N M1 Qualsevol G

Sobin LH, Wittekind CH, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. New York: John Wiley & Sons; 2002.

## PROSTATECTOMIA RADICAL

El tractament quirúrgic del càncer de pròstata consisteix en la prostatectomia radical, és a dir, l'extirpació completa de la glàndula prostàtica junt amb les vesícules seminals. Aquest procés pot realitzar-se per via retropúbica o perineal, encara que actualment diversos centres europeus han adquirit una experiència considerable amb la via laparoscòpica.<sup>29-31</sup>

La prostatocystourethrectomia radical és la tècnica quirúrgica estàndard per al tractament del càncer de pròstata localitzat. Aquest procediment va ser inicialment aplicat per Young<sup>32</sup> al començament del segle XX, qui va utilitzar la via perineal, mentre Memmelaar i Millin van practicar la prostatectomia radical retropúbica per primera vegada.<sup>33</sup> L'any 1982 Walsh i Donker van descriure l'anatomia del complex de la vena dorsal, així com els aspectes tècnics de la cirurgia necessaris per reduir la pèrdua hemàtica i per preservar els fascicles neurovasculars, a fi d'evitar la disfunció erèctil definitiva en aquest tipus d'intervenció.<sup>34</sup>

Actualment, la prostatectomia radical és l'únic tractament per a càncer de pròstata

localitzat que ha demostrat un benefici en la supervivència càncer-específica en comparació amb el tractament conservador, en un estudi prospectiu i realitzat aleatòriament.<sup>35</sup> L'experiència quirúrgica ha disminuït la taxa de complicacions i ha millorat l'índex de curació.<sup>36</sup> A les mans d'un cirurgià urològic experimentat, el procediment s'associa amb una morbiditat mínima intraoperatòria i postoperatòria.<sup>37</sup> La via retropúbica és la realitzada més freqüentment, ja que permet l'exploració simultània dels ganglis pèlvics, que no poden ser visualitzats per via perineal, encara que aquesta última podria tenir una menor morbiditat en mans expertes. La prostatectomia radical laparoscòpica ha adquirit una gran popularitat en nombrosos centres europeus, i actualment sembla oferir una menor morbiditat que la via retropúbica, així com un control oncològic comparable al de les altres vies, encara que en aquests moments són necessaris estudis realitzats de forma aleatòria que a llarg termini ofereixin dades comparatives.<sup>29-31</sup>

## RADIOTERÀPIA DEL CARCINOMA DE PRÒSTATA

L'alta taxa d'errors del tractament amb radioteràpia convencional del carcinoma de pròstata es deu, en part, a la resistència intrínseca de subpoblacions de cèl·lules tumorals a les dosis convencionals de 65-70 Gy. Diferents

estudis retrospectius han demostrat una relació directa entre control i dosi en càncer de pròstata. Tots els estudis coincideixen en el fet que els nivells de dosi necessaris per controlar el càncer de pròstata superen els 70 Gy. La pos-

sibilitat d'administrar dosis superiors amb radioteràpia convencional queda limitada per les taxes elevades de complicacions rectals i vesicals. Un estudi del Patterns of Care va demostrar que la taxa de complicacions greus (grau 3-4) es doblava (del 3,5% al 6,9%) quan dosis superiors a 70 Gy eren administrades mitjançant tècniques convencionals, i la taxa de proctitis moderada o severa augmentava del 20% en pacients que van rebre <75 Gy al 60% quan van rebre dosis superiors. Les tècniques de simulació i planificació en 3D permeten efectuar dosi en escala ascendent en poder controlar la situació anatòmica dels volums d'interès i dels òrgans crítics.

Un estudi en fase III elaborat de forma aleatòria i diversos estudis de centres de referència han demostrat un avantatge de l'ús d'altres dosis de radioteràpia externa en carcinoma de pròstata localitzat. El 2002 es va publicar una actualització dels estudis en fase III del MD Anderson Cancer Center.<sup>38</sup> En aquesta sèrie de 301 pacients amb carcinomes de pròstata T1-T3, 150 eren tractats amb radioteràpia convencional fins a 70 Gy (radioteràpia convencional) i 151 amb 78 Gy (convencional + sobreimpresió amb 3D-CRT). La supervivència lliure de recidiva del PSA en el grup de 70 Gy i de 78 Gy va ser d'un 70% i un 64%, respectivament (p=0,03). L'avantatge va ser significatiu per la dosi

en escala ascendent quan els nivells de PSA pretractament eren > 10 ng/ml. En aquest grup, el control del PSA va ser d'un 62% i un 43% respectivament (p=0,01). En pacients per sota d'aquesta xifra de PSA, no es va observar cap avantatge quan s'administrava 78 Gy.

L'experiència del Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha estat publicada recentment.<sup>39</sup> El grup és de 1.100 pacients en què la dosi es va escalonar des de 64,8 Gy fins a 86,4 Gy amb increments de 5,4 Gy per nivells. El seu estàndard de dosi ha anat progressant consecutivament i en l'actualitat és de 81 Gy per a pacients T2b-T3 amb tècniques 3D-CRT de segona generació o preferiblement IMRT. Amb aquest nivell de dosi, tant la negativitat de les biòpsies a 2,5 anys, com els resultats de control bioquímic en pacients de pronòstic favorable (T1-2, Gleason ≤6, PSA ≤10), intermedi (T1-2, PSA >0 Gleason ≤6 o PSA ≤10 Gleason >6; T3 Gleason ≤6, PSA ≤10) o alt (T1-3, Gleason ≥7, PSA >10) són superiors que a nivells de dosis inferiors. S'ha de destacar que el nivell de dosi de 75,6 Gy amb tècniques 3D de primera generació assoleix una taxa de toxicitat rectal grau 2 del 17%, essent imprescindible o altament recomanable l'ús de tècniques d'IMRT per a nivells de dosis superiors.

L'experiència del Fox Chase Cancer Center confirma la relació directa de la dosi amb els resultats del PSA en nivell de dosi de 66 Gy a 79 Gy. Es van comparar 357 pacients que van rebre > 74 Gy amb 357 de pacients que van rebre <74 Gy. El control de PSA als 5 anys era d'un 71% i un 56%, respectivament, per als grups de dosi alta i baixa (p=0,003). La dosi també tenia impacte sobre l'absència de metàstasi als 5 anys (97% i 88%, p=0,0004), la supervivència causa-específica (99% i 94%, p=0,0007) i la supervivència global (88% i 79%, p=0,01).

Resum de les sèries amb benefici de la dosi en escala ascendent (sense hormonoteràpia o neoadjuvant):

Sèrie	Nivell de dosi	Control PSA	Cohort amb benefici
MSKCC	>81 Gy vs. 75,6 Gy <75,6 Gy	98 % vs. 81% vs. 59% 87 % vs. 60% vs. 42% 70 % vs. 42% vs. 21%	Favorable Intermedi Desfavorable
Fox Chase	>73 Gy vs. <78 Gy	22-40%-40 millora	Tots menys Favorable <10 Desfavorable >20
MDA	70 vs. 78 Gy	62 % vs. 43%	PSA >10
Cleveland	>72 Gy vs. <72 Gy	87 % vs. 55%	Per PSA, Gleason i la T

Les recomanacions per grups pronòstic quant a dosi planificada amb 3D-CRT, sense tractament hormonal són:

1. Pacients de pronòstic favorable (T1-2, Gleason ≤6, PSA ≤10): ≥ 70 -72 Gy
2. Pacients amb pronòstic intermedi (T1-2, PSA >10, Gleason ≤6 o PSA ≤10, Gleason >6; T3, Gleason ≤6, PSA ≤10): 74 Gy – 75,6 Gy
3. Pacients d'alt risc (T1-3, Gleason ≥7, PSA >10): ≥74 Gy – 5,6 Gy

Sembla existir un benefici de la IMRT per a dosis superiors a aquestes quant a control de la toxicitat tardana.

## BRAQUITERÀPIA DEL CARCINOMA DE PRÒSTATA

La introducció en la moderna braquiteràpia en càncer de pròstata ha obert un gran camp de desenvolupament terapèutic. Aquest nou enfocament és possible per la utilització rutinària de l'ecografia transrectal, la dosimetria computada i la metodologia actual per a l'aplicació precisa i guiada d'agulles i llavors per via transperineal.

Així, en càncer de pròstata de risc baix, la braquiteràpia amb llavors de iode-125 s'ha consolidat com una alternativa terapèutica a la prostatectomia radical i a la radioteràpia externa amb resultats comparables i, probablement, menys efectes secundaris.<sup>40-42</sup> En tumors de risc intermedi, és necessari realitzar

una radioteràpia externa conformada en 3D amb dosi en escala ascendent tal com s'indica a l'Algorisme 2. Després de la radioteràpia externa, la dosi en escala ascendent de dosi pot realitzar-se amb braquiteràpia amb iode-125; els resultats amb aquesta associació terapèutica són excel·lents.<sup>43,44</sup>

En tumors de risc alt també és necessari una radioteràpia externa conformada en 3D amb dosi en escala ascendent, tal com s'indica a l'Algorisme 3. En aquests casos, després de la radioteràpia externa, la dosi en escala ascendent pot realitzar-se amb braquiteràpia amb alta taxa de dosi. Nombroses publicacions avalen aquest tractament.<sup>45,46</sup>

## TRACTAMENT DE LA MALALTIA DISSEMINADA

Des dels anys quaranta se sap que els andrògens tenen un paper de promotors del creixement de la glàndula prostàtica i del càncer.<sup>47,48</sup> El tractament hormonal consisteix en qualsevol tractament que elimini l'acció dels andrògens (equival a l'ablació andrògena). Els andrògens s'originen en un 90-95% en els testicles i la resta en la glàndula suprarenal (aquests poden contribuir fins a un 40% dels andrògens actius a la pròstata). L'ablació andrògena pot ser quirúrgica o química (castració mèdica).

Un alt percentatge de pacients són remesos asimptomàtics i tenen com a única manifestació l'elevació del PSA. Encara que hi ha controvèrsia sobre quan s'ha d'iniciar el tractament, si en la fase asimptomàtica o esperar fins que es desenvolupin els símptomes, en general està acceptat per resultats de diversos assaigs l'inici del tractament de forma precoç.<sup>49-54</sup>

En aquesta fase avançada es defineixen dues categories pronòstiques sobre la base de la localització i l'extensió de la malaltia: l'anomenada *malaltia mínima*, en què el pacient té bon estat funcional, no presenta metàstasis visceral i presenta malaltia òssia limitada a l'esquelet axial,<sup>52,53</sup> i l'anomenada *malaltia extensa*, amb estat funcional baix, metàstasis òssies apendiculars i axials o metàstasis visceral. La mitjana de temps a la progressió és de quatre anys per a la malaltia mínima i menys d'un any per a la malaltia extensa. Existeixen altres classificacions basades en el nombre de

lesions en la gammagrafia<sup>55</sup> i models derivats d'anàlisi multivariades que inclouen els nivells de testosterona, de fosfatasa alcalina, la pèrdua de pes o el dolor.<sup>56,57</sup> El temps necessari per assolir el valor mínim (nadir) del PSA ha mostrat també ser de gran importància pronòstica en altres estudis.<sup>58</sup> Com a exemple, es descriu que els pacients que no normalitzen el PSA als 6 mesos tenen un pitjor pronòstic.<sup>52</sup>

La durada de resposta al blocatge androgen oscil·la entre 12 i 18 mesos, encara que prop d'un 20% no mostra evidència clínica o bioquímica de progressió als 5 anys. La majoria de tractaments són comparables quant a efectes antitumorals. Allò que diferencia la majoria d'agents antiandrògens és el perfil d'efectes col·laterals. Amb l'excepció feta dels antiandrògens que són relativament preservadors de la potència, les toxicitats del tractament hormonal inclouen la disminució de la libido, la impotència, la ginecomàstia, el reblaniment de la pell, el cansament i pèrdua del to muscular, els canvis en la personalitat i els *hot flash* (similars als acoloraments de la menopausa femenina).

### Opcions de tractament

#### 1. Orquiectomia bilateral

És un mètode molt directe per eliminar nivells circulants d'hormones masculines i continua essent el patró or (*gold standard*). Està especialment indicada en les situacions següents:

1. Pacients amb metàstasis molt esteses que requereixen una detenció immediata a la producció de testosterona (com pacients amb compressió medul·lar).
2. Pacients majors que no poden acudir a les visites mensuals.
3. Quan no s'està segur que el pacient vagi a complir amb la medicació.

Presenta l'avantatge d'evitar els costos de les alternatives farmacèutiques i estar exempt dels efectes cardiovasculars de fàrmacs com el dietilestilbestrol (DES).<sup>59</sup>

## 2. Dietilestilbestrol (DES)

Durant molts anys va ser el fàrmac estàndard de tractament hormonal en el càncer de pròstata metastàtic. El seu mecanisme d'acció es basa en inhibir l'alliberament de l'LHRH des de l'hipotàlem amb blocatge conseqüent de la síntesi testicular de testosterona. Produeix, per tant, una castració química amb inhibició del creixement prostàtic. Amb la dosi utilitzada de 3 mg/dia es va observar un increment de la mortalitat cardiovascular. Va ser a partir d'un estudi prospectiu<sup>60</sup> de 200 pacients amb càncer de pròstata metastàtic, els quals van ser agafats aleatòriament per rebre 3mg de DES enfront d'1mg de leuprolide subcutani diari, que es va demostrar equivalència d'activitat antitumoral, però millora del perfil d'efectes secundaris a favor de l'anàleg de l'LHRH leuprolide (aquest estudi va conduir a l'aprovació dels anàlegs per l'FDA).

## 3. Anàlegs d'LHRH

Inicialment produeixen una elevació de l'LH i de l'FSH. A continuació es produeix una regulació a la baixa dels receptors en la glàndula pituitària, que dóna com a resultat una castració química. Els anàlegs d'LHRH van ser aprovats pel seu ús sobre la base de la comparació aleatòria amb l'orquiectomia, mostrant efectes antitumorals equivalents a la castració quirúrgica.<sup>61</sup> També a partir de l'estudi anteriorment esmentat es van demostrar efectes antitumorals equivalents a 3 mg de DES amb un perfil de toxicitat millor, en particular respecte a complicacions cardiovasculars.<sup>60</sup> Amb l'ús exclusiu d'anàlegs, l'elevació inicial de l'LH dóna com a resultat una elevació de la testosterona sèrica que condueix a una exacerbació dels símptomes.

Aquesta situació és de màxima importància en certes situacions, pel que s'ha de tenir precaució en administrar-los a pacients amb:

- obstrucció urinària
- lesions òssies simptomàtiques
- compressió medul·lar

A la pràctica clínica, aquest *flare* pot prevenir-se amb la coadministració d'un antiandrogen com la flutamida o la bicalutamida.<sup>62</sup>

Es disposa de diverses formulacions aprovades per via subcutània o intramuscular d'administració mensual o formes depot més prolongades que permeten l'administració bimestral o trimestral: acetat de leuprolide i acetat de goserelina. És important identificar adequadament el tipus de formulació depot per evitar errors en la prescripció.

## 4. Antiandrògens

El mecanisme d'acció dels antiandrògens és ocupar preferentment el receptor, desplaçant la dihidrotestosterona (DHT) i evitant que aquesta estimuli les cèl·lules a créixer i dividir-se. Hi ha de dos tipus:

- Tipus I o esteroides: acetat de ciproterona, acetat de megestrol i acetat de medroxi-progesterona. Tenen activitat progestacional i glucocorticoide a més dels seus efectes antiandrògens. L'efecte antiandrogen es realitza a través de *feedback* a la pituitària i a l'hipotàlem, disminueix l'LHRH i l'LH, i dóna com a resultat una disminució de testosterona i DHT. En aquest grup ha de considerar-se:

- . acetat de medroxi-progesterona (MPA), acetat de megestrol (MA) i acetat de ciproterona (CPA). El seu paper en pacients no tractats és limitat. L'MPA és inferior al CPA i al DES en durada de resposta i supervivència.<sup>59</sup>

- . inhibidors de la síntesi d'enzims adrenals. Són agents més utilitzats en segona que en primera línia. En pacients no tractats, dosis diàries de 600-1.200 mg de ketoconazol (6 vegades la dosi antifúngica) produeixen castració química en 24 hores, però els efectes no són duradors. Produeix com a toxicitat somnolència, fatiga, *rash* i hipotiroidisme a llarg termini.

- Tipus II o no esteroides: flutamida i els seus metabòlits actius nilutamida i bicalutamida. Secundàriament estimulen l'hipotàlem,

amb elevacions de l'LH, testosterona i DHT. Tenen l'avantatge que, quan s'administren sols, es preserva la potència.<sup>63,64</sup> De aquest segon grup estan aprovats:

- flutamida. Estudis inicials com a agent únic van produir bons resultats, però no s'ha aprovat en cap país com a agent únic. Es va aprovar el 1989 com a part del tractament combinat amb superagonistes per la seva capacitat de bloquejar el *flare* de l'anàleg GnRH.<sup>64</sup>
- bicalutamida. Va ser aprovada sobre la base de mostrar equivalència en efectes antitumorals a la flutamida, però millora en el perfil de toxicitat (menys diarrea i hepatotoxicitat clínica).<sup>65</sup>

Les toxicitats observades amb aquests agents són ginecomàstia, fatiga, elevació de transaminases i trastorns gastrointestinals (diarrea). Amb aquests agents no es produeix el mateix nombre de *hot flaix* i de pèrdua muscular que s'observa en els tractaments que disminueixen els nivells sèrics de testosterona.

En el moment actual els antiandrògens en monoteràpia s'han de considerar inferiors a la castració convencional respecte als efectes antitumorals.<sup>66,67</sup> Només en un estudi s'ha demostrat que la bicalutamida en dosi de 150 mg és equivalent a la castració en pacients sense evidència de malaltia metastàtica i amb tan sols elevació del PSA.<sup>68</sup> L'únic avantatge en monoteràpia és la millor preservació de la potència.

### 5. Blocatge androgen combinat (MAB)<sup>69</sup>

La forma utilitzada amb més freqüència és la combinació d'un anàleg GnRH o l'orquiectomia quirúrgica amb un antiandrogen. Hi ha alguns assaigs que donen suport a l'ús de MAB davant l'orquiectomia,<sup>52,70-72</sup> però la metaanàlisi publicada<sup>73</sup> i un estudi més recent i ampli de l'Intergrup americà han estat

negatius<sup>52</sup>, i conclouen que el MAB no aporta benefici davant l'orquiectomia.

### 6. Recomanacions de tractament de primera línia

- En pacients amb càncer de pròstata avançat amb malaltia òssia mínima i símptomes mínims, es recomana el MAB. Aquest pot aconseguir-se amb orquiectomia bilateral o amb l'ús d'injectables *depot* tipus leuprolide (7,5 mg intramuscular mensual) o gosereлина (3,6 mg subcutani mensual) associat a tractament antiandrogen amb flutamida (250 mg 1 comp. cada 8 hores) o, en cas d'intolerància, bicalutamida (50 mg 1 comp. el dia).
- Els pacients amb malaltia extensa òssia o de parts toves poden ser tractats exclusivament amb castració quirúrgica. Si es vol utilitzar tractament mèdic, es recomana l'ús d'un antiandrogen durant el mes posterior a l'inici del tractament amb agonistes. No hi ha benefici a cap assaig per a MAB continuat per a aquest grup de pacients.

El tractament sistèmic és pal·liatiu. Aquests pacients poden necessitar altres tractaments locals que serviran per alleugerir algun símptoma molest com el dolor ossi, l'obstrucció urinària, el compromís medullar incipient, etc. Habitualment, s'utilitza la radioteràpia externa per al tractament de les metastasis òssies especialment doloroses, de la compressió medullar o per reduir les adenopaties retroperitoneals que poden ocasionar uropatia obstructiva o edema massiu de membres inferiors. Quan les metastasis òssies són molt extenses pot utilitzar-se l'estróni (<sup>89</sup>Sr) radioactiu. L'estróni-89 té localització selectiva a nivell ossi i aconsegueix taxes de pal·liació del dolor de l'ordre del 75% amb dosi d'1,11 a 1,48 Mbq/Kg. La millora del dolor pot esdevenir sense un descens paral·lel del PSA i en aquests casos el control del dolor és de curta durada.<sup>74</sup>

## TRACTAMENT DE SEGONA LÍNIA I DE LA MALALTIA HORMONOREFRACTÀRIA

El tractament hormonal inicial controla simptomàticament el pacient durant 18-24 mesos com a mitjana fins a la progressió. La progressió al tractament hormonal pot manifestar-se com:

1. Elevacions successives de les xifres del PSA (3 elevacions successives majors al 50% en intervals de 2 setmanes)<sup>75</sup>
2. Presència de noves captacions a la gammagrafia



3. Augment del dolor ossi
4. Progressió en parts toves

Tot això a pesar de tenir nivells de testosterona plasmàtica de castració.

El primer pas que cal seguir és l'addició de flutamida si el pacient ha estat rebent monoteràpia amb agonistes, o la retirada de la flutamida (o de l'antiandrogen corresponent) en el cas que el pacient estigues rebent blocatge antiandrogen màxim. L'anomenada *síndrome de retirada de la flutamida (flutamide withdrawal)* consisteix en el fet que pacients en progressió sota MAB responen quan es retira la flutamida o la bicalutamida. S'observen respostes en un 25% dels pacients però ha d'esperar-se 4 setmanes després de retirar la flutamida, i 6 setmanes per a la bicalutamida per a una correcta avaluació.<sup>76</sup> Aquesta resposta s'observa amb varietat d'antiandrògens, incloent-hi flutamida, bicalutamida i acetat de megestrol. És una maniobra mandatòria abans de procedir amb altres règims de tractament.

### Hormonoteràpia de segona línia

S'ha utilitzat una gran varietat d'agents —que tenen com a base el blocatge dels andrògens adrenals— incloent-hi l'acetat megestrol, la bicalutamida si prèviament s'ha utilitzat flutamida, els glucocorticoides, l'aminoglutetimida,<sup>77,78</sup> el ketoconazol,<sup>79,80</sup> i el DES, que poden ser actius fins i tot en pacients que han fracassat amb el MAB i el *flutamide withdrawal*. Les respostes són d'un 20% i de menys de 6 mesos de durada, sense alterar significativament la supervivència.

### Recomanacions terapèutiques

- Si s'ha d'efectuar un MAB fent servir flutamida, hi ha una probabilitat més elevada de respondre a un posterior tractament amb bicalutamida, per la qual cosa en aquests casos s'utilitzarà monoteràpia amb bicalutamida (50 mg/dia).<sup>81-83</sup>
- En d'altres situacions, els corticoides (prednisona,<sup>84</sup> hidrocortisona<sup>85</sup> o dexametasona) són l'hormonoteràpia d'elecció si no hi ha contraindicacions. Amb dexametasona s'han demostrat millores notables en la capacitat funcional en un període d'entre 3 i 12 mesos.<sup>86,87</sup> Utilitzant dosis baixes de dexametasona (2 mg al dia, aproximadament),<sup>88</sup> s'han descrit disminucions superiors al 50% en les xifres de PSA fins en un 65% de pacients. En un estudi, 7 de 23 pacients (30%) van presentar remissions objectives, i 24 de 38 (63%) millores simptomàtiques.<sup>88</sup> En casos de progressió en forma de dolor ossi intens, s'iniciarà tractament amb dosis superiors de dexametasona (6-8 mg/dia) com a coadjuvant analgèsic per passar posteriorment a les dosis terapèutiques de 2 mg al dia.

En el cas de contraindicació a l'ús d'esteroides, es pot administrar ketoconazol o estrògens a altes dosis. El ketoconazol produeix inhibició de la síntesi d'andrògens (castració a les 24 hores). És similar a l'aminoglutetimida, però amb efectes secundaris menors.<sup>79,80</sup> A dosis altes (1.200 mg/dia), requereix l'ús concomitant d'hidrocortisona.<sup>77</sup> Els estrògens a altes dosis produeixen respostes objectives escasses (inferiors al 20%) i una toxicitat prohibitiva.<sup>89</sup>

## QUIMIOTERÀPIA EN CÀNCER DE PRÒSTATA

Una part dels pacients amb càncer de pròstata reincideixen aproximadament en forma de malaltia avançada després del tractament local (radioteràpia o prostatectomia radical). Pràcticament tots els pacients amb càncer de pròstata avançat desenvolupen resistència a la supressió andrògena i evolucionen, doncs, cap a l'estat de càncer de pròstata hormonorefractari (CPHR). Aquests pacients són considerats per rebre tractament sistèmic de rescat.

Hi ha diverses opcions de tractament sistèmic disponibles en l'actualitat. Així, els bifosfonats s'han mostrat efectius en la prevenció de l'osteoporosi en pacients amb deprivació andrògena<sup>90</sup> i en la prevenció de complicacions esquelètiques en pacients amb metàstasi òssies.<sup>91,92</sup> En aquest cas, la indicació es reserva per als pacients que hagin progressat a una primera línia de tractament hormonal.

La quimioteràpia s'ha mostrat efectiva com a abordatge pal·liatiu del CPHR.<sup>93,94</sup> Les diferents combinacions d'agents citotòxics estudiades indueixen a una resposta biològica en més del 50% dels pacients, amb una duració de la resposta entorn dels 6 mesos.<sup>95-96</sup> Un estudi aleatoritzat de Tannock et al.<sup>97</sup> va demostrar benefici clínic amb un esquema amb mitoxantrona/prednisona respecte a prednisona sola, però sense millorar la supervivència. Recentment, dos estudis aleatoritzats i multicèntrics han demostrat benefici a la supervivència global amb esquemes de quimioteràpia basats en docetaxel.<sup>98,99</sup> Tannock et al.<sup>98</sup> demostren la superioritat de docetaxel/prednisona enfront de mitoxantrona/prednisona, a l'hora que Petrylak et al.<sup>99</sup> demostren el benefici de docetaxel/estramustina enfront de mitoxantrona/prednisona. La supervivència dels pacients tractats amb docetaxel arriba als 17-18 mesos. Hi ha altres esquemes de tractament que, tot i que han presentat benefici clínic en pacients amb CPHR, com ara estramustina/paclitaxel, vinblastina/

estramustina,<sup>100</sup> vinorelbina/estramustina<sup>101</sup> i d'altres, no poden ser considerats com a tractaments de primera elecció.

En cas de ràpida progressió o la presència de metàstasis visceral i/o òssies lítiques amb nivells de PSA baixos, s'ha de descartar la possibilitat de component de carcinoma neuroendocrí o de cèl·lula petita. És recomanable la pràctica d'una nova biòpsia. En aquests casos, és indicada la quimioteràpia amb esquemes d'etopòsid amb un derivat del platí.<sup>102,103</sup>

Altres opcions inclouen agents com l'estronci-89 o el samari-153 per al tractament del dolor de les metàstasis òssies en pacients que no responen a altres abordatges terapèutics o no és indicada la pràctica de quimioteràpia o radioteràpia externa.<sup>104</sup> Finalment, existeixen nous agents en desenvolupament com vacunes, anticossos monoclonals, oligonucleòtids i agents de diferenciació cel·lular, que podrien millorar els resultats dels esquemes clàssics de tractament, però no es disposa encara d'estudis fase III.<sup>96,105</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Whitmore WF, Jr., Warner JA, Thompson IM, Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer*. 1991;67(4):1091-6.
2. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolphson J, Jones GW et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(4):242-8.
3. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol*. 1990;143(4):742-6.
4. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982;29(6):611-6.
5. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):379-85.
6. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1993;118(10):793-803.
7. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin*. 1996;46(1):5-27.
8. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998;48(1):6-29.
9. Institut Català d'Oncologia. Pla Director d'Oncologia a Catalunya: 2001-2004. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2001.
10. Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S. Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35(2):133-44.
11. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(19):1571-9.
12. Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(3):340-7.
13. Krongrad A, Lai H, Lamm SH, Lai S. Mortality in prostate cancer. *J Urol*. 1996;156(3):1084-91.
14. Mettlin C. Changes in patterns of prostate cancer care in the United States: results of American College of Surgeons Commission on Cancer studies, 1974-1993. *Prostate*. 1997;32(3):221-6.
15. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(9):652-61.
16. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet*. 1993;342(8881):1209-10.
17. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(7):2690-4.
18. Vera JC, Reyes AM, Carcamo JG, Velasquez FV, Rivas CI, Zhang RH et al. Genistein is a natural inhibitor of hexose and dehydroascorbic acid transport through the glucose transporter, GLUT1. *J Biol Chem*. 1996;271(15):8719-24.
19. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, Farrow GM, López-Beltrán A, Maksem J et al. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy--definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer*. 1996;78(2):376-81.
20. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol*. 2001;32(1):74-80.
21. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(8):796-803.
22. Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol*. 2002;9(5):257-60.
23. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol*. 1997;157(2):559-62.
24. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(4):477-8.
25. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273-9.
26. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate [long Course Article]. *Mod Pathol*. 2004;17:292-306.
27. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(5):566-76.
28. Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Mod Pathol*. 1998;11(6):543-51.
29. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology*. 2000;55(5):630-4.
30. Guillonnet B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol*. 2002;167(1):51-6.
31. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol*. 2001;166(6):2101-8.
32. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *J Urol*. 2002;168(3):914-21.
33. Memmelaar J. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol*. 1949;62(3):340-8.
34. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128(3):492-7.
35. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(11):781-9.
36. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(22):1906-7.
37. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J Urol*. 2001;166(5):1729-33.
38. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097-105.
39. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 2001;166(3):876-81.

40. Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):23-8.
41. Sylvester JE, Blasko J, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy combined with I125/Pd103 brachytherapy: Seattle's fifteen year outcome results [meeting abstract]. *Radiother Oncol.* 2004;71(Suppl 2):S17.
42. Zelefsky M, Yamada J, Fuks Z, Chan H, Cohen G, Zaider M et al. Comparison of 5-year outcomes between conformal LDR brachytherapy and high dose IMRT for patients with clinically localized prostate cancer [meeting abstract]. *Radiother Oncol.* 2004;71(Suppl 2):S18.
43. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(4):944-52.
44. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy> or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):25-33.
45. Galalae RM, Martínez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1048-55.
46. Martín T, Roddiger S, Kurek R, Dannenberg T, Eckart O, Kolotas C et al. 3D conformal HDR brachytherapy and external beam irradiation combined with temporary androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):35-41.
47. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate (Reprinted with permission from *Cancer Res.* 1941;1:293-7). *J Urol.* 2002;168(1):9-12.
48. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-23.
49. Bolla M, González D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med.* 1997;337(5):295-300.
50. Isaacs JT. The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate.* 1984;5(1):1-17.
51. Myers RP, Larson-Keller JJ, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE, Lieber MM. Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer: results of long-term followup. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):910-5.
52. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1989;321(7):419-24.
53. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, Blumenstein B, McLeod DG, Benson R et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol.* 1994;21(5):613-9.
54. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol.* 1997;79(2):235-46.
55. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer.* 1988;61(1):195-202.
56. de Voogt HJ, Suci S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J Urol.* 1989;141(4):883-8.
57. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *JAMA.* 1991;265(5):618-21.
58. Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Bottaccini MR. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):956-61.
59. de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suci S. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol.* 1986;135(2):303-7.
60. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med.* 1984;311(20):1281-6.
61. Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, Jr. et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology.* 1991;37(1):46-51.
62. Waxman J, Man A, Hendry WF, Whitfield HN, Besser GM, Tiptaft RC et al. Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6506):1387-8.
63. Sogani PC, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer.* 1984;54(4):744-50.
64. McLeod DG, Kolvenbag GJ. Defining the role of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Urology.* 1996;47(1A Suppl):85-9.
65. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. Casodex Combination Study Group. *Urology.* 1995;45(5):745-52.
66. Chang A, Yeap B, Davis T, Blum R, Hahn R, Khanna O et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2250-7.
67. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E, Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology.* 1995;46(6):849-55.
68. Blackledge GR. High-dose bicalutamide monotherapy for the treatment of prostate cancer. *Urology.* 1996;47(1A Suppl):44-7.
69. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacoursiere Y, Raynaud JP, Husson JM et al. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate.* 1983;4(6):579-94.

70. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bernstein-Hahn L, Bracken B, Brisset JM et al. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol*. 1993;149(1):77-82.
71. Denis L, Robinson M, Mahler C, Smith P, Keuppens F, De Moura JL et al. Orchidectomy versus Zoladex plus Eulexin in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990;37(6):951-9.
72. Denis LJ, Carnelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology*. 1993;42(2):119-29.
73. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1995;346(8970):265-9.
74. Scher HI, Chung LW. Bone metastases: improving the therapeutic index. *Semin Oncol*. 1994;21(5):630-56.
75. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):607-15.
76. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1566-72.
77. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Brochu M, Turina E et al. Anti-hormone treatment for prostate cancer relapsing after treatment with flutamide and castration. Addition of aminoglutethimide and low dose hydrocortisone to combination therapy. *Br J Urol*. 1989;63(6):634-8.
78. Crawford ED, Ahmann FR, Davis MA, Levasseur YJ. Aminoglutethimide in metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Prog Clin Biol Res*. 1987;243(A):283-9.
79. Small EJ, Baron A, Bok R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;80(9):1755-9.
80. Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol*. 1997;157(4):1204-7.
81. Taplin ME, Bublely GJ, Ko YJ, Small EJ, Upton M, Rajeshkumar B et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res*. 1999;59(11):2511-5.
82. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2928-38.
83. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol*. 1998;159(1):149-53.
84. Kelly WK, Curley T, Leibretz C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(9):2208-13.
85. Pérez G, Arranz JA, González del Val L. Tratamiento con quimioterapia del carcinoma de próstata. En: Pérez G, editor. *Tratamiento médico del carcinoma de próstata*. Madrid: 1993. p.107-25.
86. Donovan P, Wasserman P, Tiro A. Palliative treatment of hormone refractory stage D2 prostate cancer with long acting dexamethasone [abstract 765A]. *Actas del Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*; 1993.
87. Harvey WH, Bretton PR. Response of hormone resistant prostate cancer to dexamethasone by weekly intravenous injection: improvement in performance status, bone pain and reduction in prostatic acid phosphatase (PSA) [abstract 804A]. *Actas del Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*; 1994.
88. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richardson RL. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone refractory metastatic prostate carcinoma [abstract 726A]. *Actas del Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*; 1994.
89. Citrin DL, Kies MS, Wallemark CB, Khandekar J, Kaplan E, Camacho F et al. A phase II study of high-dose estrogens (diethylstilbestrol diphosphate) in prostate cancer. *Cancer*. 1985;56(3):457-60.
90. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(6):2008-12.
91. Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2003;9(7):2394-9.
92. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-68.
93. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):1098-109.
94. Tannock IF. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol*. 1985;3(7):1013-21.
95. Carroll PT, Lee KL, Fuks ZY, Kantoff PW. Cancer of the prostate. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001. p.1418-79.
96. Goodin S, Rao KV, DiPaola RS. State-of-the-art treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Oncologist*. 2002;7(4):360-70.
97. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1756-64.
98. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
99. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PM, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
100. Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3160-6.
101. Carles J, Doménech M, Gelabert-Mas A, Nogué M, Taberero JM, Arcusa A et al. Phase II study of estramustine and vinorelbine in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Acta Oncol*. 1998;37(2):187-91.

102. van der GA, Verwij J, Planting AS, Stoter G, Henzen-Logmans SC. The value of immunohistochemistry in patients with poorly differentiated adenocarcinomas and undifferentiated carcinomas of unknown primary. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(3):181-5.
103. Sella A, Konichezky M, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Low PSA metastatic androgen- independent prostate cancer. *Eur Urol.* 2000;38(3):250-4.
104. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urol Clin North Am.* 1999;26(2):391-402.
105. Rosenberg J, Small EJ. Prostate cancer update. *Curr Opin Oncol* 2003 May;15(3):217-21.
-

## ANNEX. RECOMANACIONS GENERALS PER A LA REDACCIÓ D'UN INFORME D'ANATOMIA PATOLÒGICA DE CÀNCER DE PRÒSTATA

A l'informe ha de constar la informació següent:

### 1. Per a les biòpsies prostàtiques

Tipus histològic del tumor.

Grau de diferenciació de Gleason combinat.

Percentatge de tumor en els fragments examinats (per tal de fer clínicament el T1a o T1b).

Invasió vascular, perineural o del greix periprostàtic.

### 2. Per al material de resecció transuretral (RTU) o adenomectomia

Tipus histològic del tumor.

Grau de diferenciació de Gleason combinat.

Percentatge de tumor en els fragments examinats (per tal de fer clínicament el T1a o T1b).

Invasió vascular, perineural o del greix periprostàtic.

Invasió o no de les vesícules seminals, en els casos estudiats.

### 3. Per al material de prostatectomia radical

Localització i qualificació del tumor (cal especificar si afecta la meitat o més d'un lòbul o ambdós lòbuls).

Tipus histològic del tumor.

Grau de diferenciació de Gleason combinat (s'ha de mantenir el mateix grau de Gleason de la biòpsia diagnòstica en cas de tractament hormonal previ a la cirurgia\*).

Invasió vascular limfàtica i perineural.

Invasió extraprostàtica o del greix periprostàtic.

Invasió de les vesícules seminals.

Marges de resecció quirúrgics (uretral, coll, vesical i laterals).

En el cas de limfadenectomia, nombre total de ganglis i nombre de ganglis infiltrats.

pTNM.

\* Si es vol donar el grau de Gleason en la peça de prostatectomia després de tractament hormonal, es farà en un comentari, no en el diagnòstic.

## CLASSIFICACIONS RECOMANADES

### Classificació histològica<sup>1</sup>

Tumors epitelials	1. Benignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistoadenoma</li> </ul>
	2. Malignes	<p><i>a. Primaris</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma convencional</li> </ul> <p>Variants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Adenocarcinoma de ductus prostàtic</li> <li>B. Adenocarcinoma mucinós (col·loide)</li> <li>C. Carcinoma amb cèl·lules en anell de segell</li> <li>D. Carcinoma escatós i adenoescatós</li> <li>E. Carcinoma basaloide i adenoide quístic</li> <li>F. Carcinoma transicional</li> <li>G. Carcinoma de cèl·lula petita</li> <li>H. Carcinoma sarcomatoide i carcinosarcoma</li> <li>I. Carcinoma limfoepitelioma-like</li> <li>J. Carcinoma indiferenciat, no especificat</li> </ul> <p><i>b. Secundaris</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma transicional</li> <li>• Tumors que s'estenen des dels òrgans adjacents</li> <li>• Metàstasi d'òrgans sòlids de llocs a distància</li> </ul>
Tumors mesenquimàtics	1. Benignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liomioma</li> <li>• Altres</li> </ul>
	2. Malignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rabdomyosarcoma</li> <li>• Liomiosarcoma</li> <li>• Sarcoma de l'estroma</li> <li>• Altres</li> </ul>
Tumors epitelials-estromals (tumor fil·loide)		
Tumors hematolímfoides		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limfoma</li> <li>• Leucèmies</li> <li>• Plasmocitoma</li> </ul>
Miscel·lània	Tumors germinals	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feocromocitoma (paraganglioma)</li> </ul>

### Grau de diferenciació de Gleason

Es recomana utilitzar el grau de Gleason en els tumors de pròstata. El grau de diferenciació es basa en la identificació microscòpica d'un patró principal i d'un patró secundari (almenys representat en un 5%) en el tumor, i en la suma d'ambdós patrons.



Hi ha 5 patrons microscòpics:

- Patró 1:** microglàndules adossades entre elles, ben delimitades amb voreres nete
- Patró 2:** microglàndules amb escàs estroma al mig, i vorera perifèrica moderadament perduda
- Patró 3:** microglàndules amb abundant estroma al mig, amb mala delimitació perifèrica (patró cribriforme sense necrosi, i papil·lar)
- Patró 4:** glàndules amb tendència a la difuminació de l'estructura glandular
- Patró 5:** patró sòlid, amb ocasionals glàndules (patró comedo, cèl·lules en anell de segell)

Per tant, el grau de diferenciació de Gleason anirà de 2 a 10:

Suma de patrons = 2,3,4: G1, ben diferenciat

Suma de patrons = 5,6: G2, moderadament diferenciat

Suma de patrons = 7,8,9,10: G3-4, pobrament diferenciat/indiferenciat

## Estadificació clinicopatològica (TNM/pTNM) (2002)<sup>2</sup>

### Tumor primari, clínic (T)

- TX Tumor primari que no pot ser avaluat
- T1 Tumor clínicament inaparent ni palpable ni visible per la imatge
  - T1a Tumor trobat incidentalment en l'estudi histològic, en un 5% o menys del teixit resecat
  - T1b Tumor trobat incidentalment en l'estudi histològic, en més d'un 5% del teixit resecat
  - T1c Tumor identificat en la biòpsia (ex. feta a causa d'un augment del PSA)
- T2 Tumor localitzat a la pròstata
  - T2a Tumor que afecta la meitat o menys d'un lòbul
  - T2b Tumor que afecta més de la meitat d'un lòbul, però no tots dos
  - T2c Tumor que afecta ambdós lòbuls
- T3 Tumor que s'estén a la càpsula prostàtica
  - T3a Extensió extracapsular (unilateral o bilateral)
  - T3b Tumor que envaeix les vesícules seminals
- T4 Tumor que envaeix estructures adjacents a part de les vesícules seminals: coll de la bufeta, esfínter extern, recte, músculs elevadors i/o paret pelviana

### Tumor primari, patològic (pT)

- \*pT2 Tumor localitzat a la pròstata
  - T2a Tumor que afecta la meitat o menys d'un lòbul
  - T2b Tumor que afecta més de la meitat d'un lòbul, però no tots dos
  - T2c Tumor que afecta ambdós lòbuls

\* La categoria pT1 no existeix atès que el teixit estudiat és insuficient per fer una veritable estadificació patològica

- pT3 Tumor que s'estén a la càpsula prostàtica  
T3a Extensió extracapsular (unilateral o bilateral)  
T3b Tumor que envaeix les vesícules seminals
- pT4 Tumor que envaeix estructures adjacents a part de les vesícules seminals: coll de la bufeta, esfínter extern, recte, músculs elevadors i/o paret pelviana

### **Ganglis limfàtics regionals**

- NX No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
- N0 No hi ha metàstasis ganglionars regionals
- N1 Metàstasi en ganglis limfàtics regionals

Les metàstasis menors de 0,2 cm s'han de designar en la categoria pN1mi

### **Metàstasi a distància**

- MX No es pot avaluar l'existència de metàstasis a distància
- M0 No hi ha evidència de metàstasi
- M1 Metàstasi a distància  
M1a Ganglis limfàtics no regionals  
M1b Os  
M1c Altres llocs

### **Tumor residual després del tractament**

- RX Impossible avaluar la presència de tumor residual
- R0 No hi ha tumor residual
- R1 Tumor residual microscòpic
- R2 Tumor residual macroscòpic

### **Bibliografia de l'Annex**

1. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. Atlas of the tumor pathology. Third series. AFIP, Washington 2000.
2. Sobin LH, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumors. 6 th ed. New York: Wiley – Liss, 2002.



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

[www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

Esteve Terradas, 30  
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili  
Edifici Mestral, 1a planta  
08023 Barcelona  
Tel. 93 259 42 00  
Fax 93 259 42 01



Pla Director  
d'Oncologia  
A CATALUNYA 2001-2004



*L'Acadèmia*

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



**CatSalut**

Servei Català  
de la Salut



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

**El Programa OncoGuies ha estat possible també gràcies a la col·laboració de les següents companyies:**

Amgen Oncology

AstraZeneca Oncology

Aventis Oncology

Bristol Myers Squibb, S.L.

Laboratoris Dr. Esteve, S.A.

Lilly

Merck Farma y Química, S.A.

Pfizer

Productos Roche Oncology

Sanofi - Synthelabo