

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

NIVELES SÉRICOS DE TESTOSTERONA ANTES Y DESPUÉS DE LA  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA EN EL  
INSTITUTO ONCOLÓGICO DOCTOR HERIBERTO PIETER EN EL PERIODO  
SEPTIEMBRE, 2016-MAYO, 2017.



Trabajo de grado presentado por José Luis López Batista para la obtención del grado  
de: **DOCTOR EN MEDICINA**

Santo Domingo, D.N.

<b>CONTENIDO</b>	
Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	11
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	15
III. Objetivos	16
III.1. General	16
III.2. Específicos	16
IV. Marco teórico	17
IV.1. Cáncer de próstata.	17
IV.1.1. Definición.	17
IV.1.2. Tipos de células prostáticas.	17
IV.1.3. Manifestaciones clínicas.	19
IV.1.4. Factores de riesgo.	19
IV.1.4.1. Edad.	19
IV.1.4.2. Raza.	20
IV.1.4.3. Herencia.	21
IV.1.5. Epidemiología.	21
IV.1.5.1. Incidencia.	21
IV.1.5.2. Mortalidad.	23
IV.1.6. Cribaje y diagnóstico.	24
IV.1.6.1. Screening poblacional.	24
IV.1.6.2. Antígeno Prostático Específico (PSA).	25
IV.1.6.3. Tacto rectal (TR).	26

IV.1.6.4. Ecografía transrectal.	27
IV.1.6.5. Resonancia magnética	27
IV.1.6.6. Biopsia transrectal de próstata.	28
IV.1.7. Estadio.	29
IV.1.7.1. TNM.	29
IV.1.7.1.1. Tumor primario (T).	30
IV.1.7.1.2. Ganglios linfáticos regionales (N).	30
IV.1.7.1.3. Metástasis a distancia (M).	31
IV.1.7.2. Sistema de Gleason.	31
IV.1.8. Factores pronóstico.	32
IV.2. Radioterapia.	32
IV.2.1. Definición.	32
IV.2.2. Mecanismo de acción de la radioterapia.	33
IV.2.3. Evaluación periódica del paciente sometido a radioterapia.	33
IV.2.4. Seguimiento del paciente que recibe radioterapia.	34
IV.2.5. Síntomas asociados al tratamiento con radioterapia	34
IV.2.6. Efectos secundarios del tratamiento radioterápico en el paciente con cáncer de próstata.	35
V. Operacionalización de las variables	37
VI. Material y métodos	38
VI.1. Tipo de estudio	38
VI.2. Demarcación geográfica	38
VI.3. Universo	38
VI.4. Muestra	39
VI.5. Criterios	39
VI.5.1. Criterios de inclusión	39
VI.5.2. Criterios de exclusión	39
VI.7. Instrumento de recolección de los datos	39
VI.8. Procedimiento	39

VI.9. Tabulación	40
VI.10. Análisis	40
VI.11. Aspectos éticos	40
VII. Resultados.	41
VIII. Discusión.	51
IX. Conclusiones.	53
X. Recomendaciones.	54
XI. Referencias	55
XII. Anexos	59
XII.1. Cronograma	59
XII.2. Instrumento de recolección de datos	60
XII.3. Costos y recursos	61
XII.4. Evaluación	62

## **AGRADECIMIENTOS**

En primera instancia, quisiera agradecer, de manera muy cálida, a mi alma mater: La Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). Gracias a ella por ser mi segunda casa estos últimos años, por haberme enseñado tanto de manera académica como de la vida, por ser parte integral de mi ética profesional y por dejarme recuerdos indelebles.

Al Dr. Bolívar Rodríguez por haberme permitido realizar este proyecto, sin su asesoramiento no hubiese sido posible. Gracias por abrirme las puertas de su consultorio y estar disponible siempre para cualquier duda o consulta.

A Georgina De Los Santos, Yanelva Harrigan Solano, Luz Del Alba Uffre y Daniel Cruceta Reynoso por ser parte integral y esencial de este trabajo. Siempre se comportaron de manera amable conmigo, ayudándome de todas las maneras posibles, cuando no estaba incluso algo dentro de sus obligaciones. Les agradezco enormemente ya que sin su ayuda este trabajo no se pudiese haber realizado.

Al equipo profesional de la escuela de medicina y facultad de ciencias de la salud por guiarme siempre en cada etapa de este estudio. Sra. Dorcas Guzmán, Sra. Ángela Contreras Payano, Sra. Ivelisse Martínez, Dra. Jeannette Báez, Dr. Rubén Darío Pimentel, Dra. Belisa Soriano y Dr. Eduardo García iluminaron cada peldaño de este proceso. Y, sobre todo, agradecer a mis pacientes. Son el motivo por el cual se hacen estos trabajos de investigación y gracias a su colaboración, ya que sin ellos nada se podría haber llevado a cabo.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado a mi madre María C. Batista por ser una persona trabajadora e incansable y enseñarme que el tiempo transcurre y que está a decisión de nosotros aprovecharlo. A mi padre José M. López por inculcarme la importancia del trabajo, y la importancia de tener metas en la vida. A mi hermana Karina López y a mis demás hermanos Allen y Jennifer López que a pesar de no haber crecido juntos siempre me han apoyado. A Gisell Escaño y el resto de mi familia por demostrarme compasión y entendimiento a pesar de mi descuido.

A mis amigos, compañeros y colegas. No hay forma de describir todos los momentos que hemos pasado y lo que me han enseñado. No podría dejar sin mención a Noemi Payano, todos los buenos y malos momentos que pasamos, las largas noches de estudio, pero siempre nos apoyábamos. A Nicolás Marte Nova, Mario Valdez Rosa, Aliz Jaquez y Alberto Martínez que estuvieron conmigo desde mis inicios en la carrera, siempre apoyándome, guiándome y dejándome tantos buenos recuerdos.

A Luis Carlos Despradel por siempre ser un gran amigo, guiarme por buenos caminos y enseñarme siempre lecciones valiosas.

A Omar García, Juan Francisco Méndez, Ricardo Jesús Velázquez, Sandro Herrá, Ángel Villalona y José Raúl Rodrigo por siempre brindarme su apoyo y amistad.

A Cristal Núñez por estar siempre a mi lado, ayudarme en todo el proceso y apoyarme en esta odisea.

No podría terminar esta dedicatoria sin agradecer a mi universidad y a tantos profesores que me marcaron y me motivaron ser mejor, no podría dejar sin mención a América Rodríguez, Jeanne Mena De Socías, Héctor Isaac Pillot, Jeanette Domínguez, Sócrates Bello, José Asilis Záiter, Guillermo Defilló, Maritza López Mateo, Rut Villegas, Corina De Jesús, y muchos otros más que fueron moldeándome, y de forma directa y hasta indirecta haciéndome mejor persona y profesional, a muchos les debo mi crecimiento personal y profesional.

José L. López B.

## RESUMEN

El propósito del estudio fue determinar los niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017. Se pudo integrar una muestra de 15 pacientes, en la cual se pudo observar que la diferencia absoluta entre las medias de los niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia correspondió a 2 ng/mL, con los niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia correspondiendo a 5.93(IC 95% 4.1-7.7) y 3.93(IC 95% 2.47-5.39) respectivamente. El rango etario de 61-71 años fue el de mayor frecuencia(n=8). Se demostró que un 53.3 por ciento (n=8) de los pacientes era de procedencia urbana. Se dividieron los pacientes en diferentes grupos por niveles séricos de testosterona por debajo de lo normal ( $\leq 2.9$  ng/ml), normal (3-8 ng/ml) y por encima de lo normal ( $\geq 8.1$  ng/ml). En el renglón de pre-radioterapia un 53.3 por ciento (n=8) presentaron niveles séricos de testosterona normales, mientras que un 13.3 por ciento (n=2) y 33.33 por ciento (n=5) presentaron niveles disminuidos y altos respectivamente. El comportamiento de los pacientes post-radioterapia hace contraste con los de pre-radioterapia, exhibiendo un 40 por ciento (n=6) de los pacientes en el renglón bajo, mientras que normales y altos se observaron en un 46.67 por ciento (n=7) y 13.33 por ciento (n=2) respectivamente. De acuerdo al estadio, el T2bN0M0 fue el más frecuente con 46.7 por ciento.

**Conclusiones:** Se observó que los niveles séricos de testosterona disminuyeron de manera general después de la radioterapia. El 53.3 por ciento de los pacientes tenía 61-71 años. El 53.3 por ciento de los pacientes era de procedencia urbana. De acuerdo a los niveles de testosterona pre radioterapia, en el 53.3 presentaron niveles séricos dentro del rango normal. Los niveles de testosterona post-radioterapia (ng/ml) en el 46.67 por ciento se encontraban dentro del rango normal. De acuerdo al estadio, en el 46.7 por ciento era T2bN0M0.

**Palabras clave:** testosterona, radioterapia, adenocarcinoma, próstata, cáncer, índice de Gleason, biopsia.

## **ABSTRACT**

The purpose of the study was to determine serum levels of testosterone before and after radiotherapy in patients with prostatic adenocarcinoma at the Heriberto Pieter Cancer Institute in the period from September 2016 to May 2017. A sample of 15 patients was integrated, in which it was observed that the absolute mean difference of serum testosterone levels before and after radiotherapy corresponded to 2 ng / mL, with serum levels of testosterone before and after radiotherapy corresponding to 5.93 ng/mL(95% CI 4.1-7.7) and 3.93 ng/mL(95% CI 2.47-5.39) respectively. The age range of 61-71 years was the most frequent in the study population (n = 8). It was shown that 53.3 percent (n = 8) of the patients who were studied were of urban origin, and 46.7 percent (n = 7) of rural provenance. Patients were divided into different groups by serum levels of testosterone below normal ( $\leq 2.9$  ng / ml), normal (3-8 ng / ml) and above normal ( $\geq 8.1$  ng / ml). In the pre-radiotherapy line, 53.3 percent (n = 8) had normal serum testosterone levels, while 13.3 percent (n = 2) and 33.33 percent (n = 5) presented decreased and high levels respectively. The behavior of post-radiotherapy patients contrasted with those of pre-radiotherapy, exhibiting 40 percent (n = 6) of patients with low serum testosterone levels. In the case of normal serum testosterone levels, 46.67 percent (n = 7) and high serum testosterone levels were observed in only 13.33 percent of the patients (n = 2). According to the stage, T2bN0M0 was the most frequent with 46.7 percent (n = 7) and less frequently 6.7 percent (n = 1) stages T1bN0M0, T3aN0M0, T3bN0M0.

**Conclusions:** It was observed that serum levels of testosterone decreased generally after radiotherapy. 53.3 percent of the patients were 61-71 years old. 53.3 percent of the patients were of urban origin. According to the levels of testosterone pre-radiotherapy, in 53.3 they presented serum levels within the normal range. Post-radiotherapy testosterone levels (ng / ml) in 46.67 percent were within the normal range. According to the stadium, in 46.7 percent it was T2bN0M0.

**Keywords:** testosterone, radiotherapy, adenocarcinoma, prostate, cancer, Gleason score, biopsy.



## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es aquel que se origina cuando las células de la próstata comienzan a crecer sin control.<sup>1</sup>

Han pasado más de 60 años desde que Huggins *et al*, publicaron su estudio demostrando que la castración causaba una regresión del cáncer de próstata metastásico, estableciendo un vínculo perpetuo entre el cáncer de próstata y la testosterona.<sup>2</sup>

El reconocimiento de que este cáncer es fundamentalmente andrógeno dependiente, ha tenido como resultado el evitar tratar con terapia de reemplazo hormonal con testosterona a pacientes con síntomas y signos de hipogonadismo. Después de todo, la castración o la disminución farmacológica de los niveles de testosterona a niveles de castración continúa siendo hoy en día el tratamiento de elección del cáncer de próstata avanzado. Si el disminuir la testosterona hace que la célula con cáncer prostático entre en apoptosis, el aumentar los niveles de testosterona tendría el efecto contrario sobre la célula cancerígena.<sup>3</sup>

A pesar de ello, existe un reconocimiento creciente en la comunidad médica de que el hipogonadismo es una condición médica significativa y sobre todo tratable, cuya frecuencia aumenta en relación con el envejecimiento. En este sentido los beneficios del reemplazo hormonal con testosterona están bien documentados, incluyendo una mejoría en la libido, en la función eréctil, en los estados de ánimo y en las funciones cognitivas, así como también en la distribución de la masa corporal y menor pérdida de la densidad ósea.<sup>3</sup>

Cada vez más hombres con diagnóstico de cáncer de próstata optan por la vigilancia activa como alternativa de tratamiento, y algunos presentan síntomas secundarios a la deficiencia de testosterona. Este escenario permitió a Morgentaler *et al*, evaluar el reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no tratado, asociado a síndrome de deficiencia de testosterona.<sup>4</sup> Los autores comunicaron los resultados de biopsias prostáticas, antígeno prostático específico y volumen prostático en 13 pacientes con síndrome de deficiencia de testosterona que fueron tratados un mínimo de 12 meses con

reemplazo hormonal con testosterona, mientras se encontraban en vigilancia activa por cáncer de próstata. En la biopsia prostática inicial el índice de Gleason fue 6 (3+3) en 12 pacientes y 7 (3+4) en el resto. Todos recibieron reemplazo hormonal con testosterona con una mediana de 2,5 años (rango de uno a 8,1 años). Cada vez más hombres con diagnóstico de cáncer de próstata optan por la vigilancia activa como alternativa de tratamiento, y algunos presentan síntomas secundarios a la deficiencia de testosterona. Este escenario permitió a Morgentaler *et al*, evaluar el reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no tratado, asociado a síndrome de deficiencia de testosterona. Los autores comunicaron los resultados de biopsias prostáticas, antígeno prostático específico y volumen prostático en 13 pacientes con síndrome de deficiencia de testosterona que fueron tratados un mínimo de 12 meses con reemplazo hormonal con testosterona, mientras se encontraban en vigilancia activa por cáncer de próstata. En la biopsia prostática inicial el índice de Gleason fue 6 (3+3) en 12 pacientes y 7 (3+4) en el resto. Todos recibieron reemplazo hormonal con testosterona con una mediana de 2,5 años (rango de uno a 8,1 años).<sup>5</sup>

El adenocarcinoma prostático es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, superando al cáncer pulmonar y de colon. En los últimos cinco años, la supervivencia para la enfermedad localizada fue de 100 por ciento y para metastásica 33 por ciento. Aproximadamente, 70 por ciento de los cánceres de próstata se diagnostican en varones mayores de 65 años de edad. De éstos, alrededor de 90 por ciento son descubiertos en etapa local y/o regional. La supervivencia a cinco años es cerca de 100 por ciento y la sobrevida general calculada a 10 y 15 años es de 92 y 61 por ciento, respectivamente.

A diferencia de otros países, en México, la mortalidad por cáncer de próstata se ha incrementado en las últimas dos décadas y actualmente constituye la principal causa de muerte por cáncer en el hombre adulto. Desde el punto de vista etiológico, se considera que éste es una enfermedad multifactorial. Los lineamientos actuales para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata son: determinación del antígeno

prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) y el examen rectal digital anual, a partir de los 50 años de edad.

El cáncer de próstata (CaP) es una patología frecuente que en República Dominicana corresponde a la segunda causa de muerte por cáncer.

En la actualidad, los mejores candidatos para prostatectomía radical son pacientes con una expectativa de vida de 10 años o más, con tumor no palpable, de grado bajo o intermedio en la escala de Gleason, confinado a la próstata. Para pacientes con enfermedad temprana, de bajo riesgo, los resultados con radioterapia externa, radioterapia conformacional tridimensional, braquiterapia o prostatectomía radical han sido similares en la mayoría de las series, con seguimiento hasta de 15 años o mayor. Actualmente, la castración quirúrgica o médica con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, combinados con anti andrógenos no esteroideos como la flutamida y bicalutamida, es el tratamiento de elección para pacientes que debutan con enfermedad metastásica.<sup>5</sup>

#### I.1. Antecedentes.

Pelayo Besa DC., *et al.*, realizaron un estudio en el Centro de Cáncer de la PUC, Santiago de Chile, en el año 2011, donde el seguimiento medio fue de 46 meses (4-120). En general, cinco años de supervivencia fue del 85 por ciento. Recaída bioquímica libre de cinco años de supervivencia para los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue de 100, 82 y 70 por ciento, respectivamente. Bioquímica supervivencia libre de recaída en pacientes que recibieron dosis de radioterapia más de 76 Gy fue del 83 por ciento, frente al 30 por ciento para aquellos que recibieron dosis más bajas ( $p < 0,05$ ). Toxicidad aguda urinaria y gastrointestinal fue baja en 80 y 90 por ciento de los pacientes, respectivamente. La toxicidad tardía desarrolló en menos de 3 por ciento de los pacientes. El nivel de testosterona fue de menor de 10 ng/ml en un 54.0 por ciento de los casos.<sup>6</sup>

Sotelo-Martínez L y Sánchez-Luna C (2014) realizaron un estudio con el objetivo de señalar la utilidad del ultrasonido transrectal con toma de biopsia y describir la utilidad, indicaciones y hallazgos de los estudios de imagen para la estadificación,

seguimiento y reevaluación del cáncer de próstata explicando su comportamiento tumoral y diseminación. el ultrasonido transrectal no se recomienda por sí solo como método de imagen inicial para el diagnóstico de cáncer de próstata por su valor predictivo positivo de 15.2 por ciento; su papel principal es como guía para la biopsia transrectal, que incrementa la tasa de detección de 36 a 84 por ciento dependiendo del tamaño tumoral. La tomografía computada es útil en la detección de nódulos linfáticos regionales o metástasis a distancia, tiene cierta utilidad para detectar extensión extra capsular y carece de indicación para el diagnóstico inicial en la detección de lesiones intraprostáticas o estadificación local. La resonancia magnética es el método de elección para la estadificación local y para la planificación del tratamiento; su papel principal es localizar el tumor y detectar extensión extra capsular con una exactitud entre 60 y 90 por ciento. La tomografía por emisión de positrones en combinación con la tomografía simple (PET/TC) están indicadas en la detección y localización de metástasis a distancia en el cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal; es poco útil para el diagnóstico primario y la estadificación sensibilidad 66 por ciento, especificidad 81 por ciento, valores predictivos positivo 87 por ciento y negativo 55 por ciento; exactitud 71 por ciento. El acetato marcado con  $^{11}\text{C}$  se utiliza como radiofármaco en PET/CT y está indicado únicamente en el estudio del paciente con cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical, asociado con elevación del antígeno prostático y sospecha de recurrencia tumoral subclínica.<sup>7</sup>

Plácido Lucas Regis (2016) realizó un estudio con el objetivo de determinar el valor de la testosterona libre en el diagnóstico y seguimiento del Cáncer de Próstata. Llegando a la conclusión que los niveles bajos de testosterona sérica total y de testosterona libre incrementan el riesgo de detección de cáncer de próstata; II. Ninguno de los niveles de testosterona total o testosterona libre se asociaron con la agresividad tumoral; III. la testosterona sérica libre determinada a los 6 meses de privación androgénica fue un predictor independiente de supervivencia libre de resistencia a la castración en pacientes no diseminados, mientras que la testosterona total no lo fue. El menor nivel de testosterona libre con significado

clínico fue 1,7 pg/dL.<sup>8</sup>

No se encontró ninguna referencia nacional.

## I.2. Justificación.

La incidencia y prevalencia del cáncer de próstata esta en ascenso. Esta enfermedad cuando no es tratada de forma oportuna conlleva a un alto costo a la persona y al sistema de salud. Para optimizar los recursos, brindar una mejor calidad de vida al usuario han conllevado a la necesidad de elaborar el presente documento con el objetivo de proporcionar una herramienta y dar cumplimiento a una atención solidaria, integral, eficaz y de calidad a las personas que padecen esta enfermedad. La prevención y detección precoz de la enfermedad permite la puesta en marcha de un equipo multidisciplinario que mejora sustancialmente la calidad de vida del usuario. La atención integral, en los ámbitos sanitario, psicológico, social y laboral permite optimizar la calidad de vida y, además, reduce los costos sociales asociados a la enfermedad renal. El estricto cumplimiento de esta norma será tanto en atención primaria como secundaria en todo el territorio nacional y permitirá optimizar recursos e incidir en la prevención de esta enfermedad que está afectando a población vulnerable.

La aplicación de la radioterapia como modalidad de tratamiento puede producir efectos secundarios, leves, moderados e incluso trastornos sistémicos graves, los cuales varían en intensidad según la respuesta individual de cada paciente, en la experiencia profesional de enfermería se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan gran temor por los signos y síntomas que produce dicha terapia, por lo que requiere una intervención para que el paciente llegue al proceso de adaptación, “El cual se caracteriza por una serie de transiciones en el curso de la enfermedad, sin dejar de lado las respuestas emocionales del individuo y sus allegados para hacer frente al tratamiento”

Teniendo en cuenta estas situaciones, las necesidades del paciente y la familia surgen inquietudes sobre el accionar de la enfermera oncóloga, en la priorización de

las intervenciones que debe realizar, antes durante y después, del tratamiento, así como las dirigidas para la familia.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en el mundo.<sup>1</sup> Su tratamiento representa una carga importante para el sistema de salud. Los tratamientos disponibles para el cáncer de próstata localizado, sin metástasis, son la prostatectomía radical y la radioterapia. No está bien definida la indicación de cada modalidad de tratamiento. Grandes series no aleatorias demuestran que los resultados del tratamiento con prostatectomía o radioterapia son similares.<sup>7</sup>

En algunos hombres, la producción de testosterona se desacelerará después de la radiación a la región pélvica. Los testículos pueden resultar afectados por una dosis leve de radiación que se dispersó, o por el deterioro general que produce el tratamiento contra el cáncer. Si un hombre observa algún problema de erección o pérdida del deseo sexual después del tratamiento contra el cáncer, puede que la primera sugerencia sea someterse a un análisis sanguíneo para observar sus niveles de testosterona. Pero estos niveles por lo general se normalizan dentro de seis meses tras la radioterapia, por lo que no es necesario un suministro hormonal adicional. Los hombres con cáncer de próstata deben evitar el suministro adicional de testosterona, ya que éste puede acelerar el crecimiento de las células cancerosas de la próstata.<sup>8</sup>

Cuando la testosterona disminuye después de la radioterapia para el cáncer de próstata existen más probabilidades de experimentar un aumento en los niveles del antígeno prostático específico (PSA) que indican que el cáncer se ha reproducido.<sup>8</sup>

Es por esto que surge el interés de responder la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General.

1. Determinar los niveles de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017.

#### III.2. Específicos.

1. Determinar la edad promedio de los pacientes.
2. Especificar la procedencia más frecuente de los pacientes.
3. Especificar los estadios clínicos del cáncer de próstata en los pacientes.



## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Cáncer de próstata.**

#### **IV.1.1. Definición.**

El cáncer de próstata es un tumor que se presenta en hombres mayores (promedio 75 años), frecuentemente responde a tratamiento aun cuando está generalizado y puede curarse cuando está localizado. La tasa de crecimiento tumoral varía de muy lenta a moderadamente rápida y algunos pacientes tienen una supervivencia prolongada, incluso después que el cáncer ha hecho metástasis a sitios distantes como el hueso.

Debido a que la edad media para el diagnóstico es de 60 años, muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades, sin jamás haber padecido ninguna incapacidad significativa proveniente de su neoplasia.<sup>10</sup>

#### **IV.1.2. Tipos de células prostáticas.**

1. Células epiteliales: El epitelio prostático humano se compone de cuatro tipos principales de células:

- Células epiteliales secretoras: Aparecen como hileras de células apoyadas unas al lado de otras e interconectadas mediante moléculas de adhesión. En el espacio intermedio entre estas células epiteliales secretoras se encuentran dos clases importantes de células: células neuroendocrinas y células amplificadoras transitorias. Poseen diferenciaciones terminales y un bajo índice de proliferación. Contienen gran cantidad de gránulos secretores y enzimas. Forman un anillo alrededor del acino, hacia el que proyectan las secreciones que son drenadas a los conductos uretrales. Se tiñen intensamente con antígeno prostático específico (PSA), fosfatasa ácida (FAC), receptor de andrógenos (RA), leucoaminopeptidasa y lipooxigenasa.
- Células neuroendocrinas: Son células híbridas intraglandulares e intraductales que residen en el epitelio secretor. Hay dos tipos de células neuroendocrinas: las primeras son abiertas y poseen microvellosidades especializadas que

sobresalen hacia el interior de la luz; las segundas están cerradas por largas prolongaciones similares a dendritas. Su función es regular la actividad secretora del epitelio de la próstata mediante control paracrino y autocrino (secreción de serotonina). Tienen diferenciación terminal (no proliferativa) y dan resultado negativo para la expresión de RA, PSA y Bcl Expresan cromogranina A, enolasa específica neuronal, serotonina y sinaptofisina.

- Células amplificadoras transitorias: Ubicadas en la capa basal del compartimento epitelial. Tienen carácter pluripotencial con una elevada actividad proliferativa. Tienden a ser negativas para el RA.
- Células basales: Descansan sobre la membrana basal. Tienen bajo índice mitótico. Se postula que estas células son la fuente de las células madre epiteliales de la próstata, dado que son relativamente indiferenciadas, tienen bajo índice de proliferación y carecen de productos de secreción. No se ven afectadas por la falta de andrógenos.

2. Estroma y matriz celular: El estroma no celular y el tejido conjuntivo de la próstata componen lo que se denomina la sustancia basal y la matriz extracelular. Las células epiteliales descansan sobre la membrana basal, una compleja estructura que contiene colágeno tipo IV y V, glicosaminoglicanos, polisacáridos complejos y glucolípidos. Esta capa forma una superficie de contacto con el compartimento del estroma que provee el sostén para las células epiteliales. La fijación celular de las membranas basales de las células epiteliales se realiza a través de una glucoproteína (laminina) producida por las células epiteliales y no por fibroblastos pero que se encarga de fijar la membrana basal al colágeno tipo IV, favoreciendo la adhesión celular, la proliferación, la diferenciación, el crecimiento y la migración. En suma, el desarrollo y el mantenimiento de la anatomía zonal de la próstata tienen lugar a través de la morfogénesis celular dependiente de andrógenos y muy regulada en los procesos que incluyen la diferenciación, la proliferación y la apoptosis de las células epiteliales. Por otro lado, el recambio, la

diferenciación y la proliferación epitelial también están controlados por interacciones con la matriz extracelular.<sup>10</sup>

#### IV.1.3. Manifestaciones clínicas.

Usualmente es asintomático y puede ser detectado durante el examen físico, al realizar un tacto rectal de rutina, en que se detectarían áreas asimétricas con induración o nódulos francos en la próstata.

El cáncer prostático avanzado se manifiesta asociado a la metástasis (Dolor óseo, compromiso del estado general, anemia,) o por progresión local (hematuria, uropatía obstructiva baja, hidroureteronefrosis).

#### IV.1.4. Factores de riesgo.

Se han identificado tres claros factores de riesgo en el desarrollo de cáncer de próstata:

- Edad.
- Raza.
- Herencia.

##### IV.1.4.1. Edad.

El cáncer de próstata pocas veces se diagnostica en hombres menores de 50 años, los cuales representan menos del 0.1 por ciento de todos los pacientes. El pico de incidencia se sitúa entre los 70 y los 74 años, y el 85 por ciento de pacientes reciben el diagnóstico después de los 65 años. A los 85 años, el riesgo acumulado de tener un diagnóstico de cáncer de próstata varía entre el 0.5 y el 20 por ciento en todo el mundo, a pesar de que datos procedentes de necropsias detectan lesiones microscópicas en un 30 por ciento de los hombres en la cuarta década, en el 50 por ciento en la sexta y en más del 75 por ciento en los mayores de 85 años.

#### IV.1.4.2. Raza.

La frecuencia de cánceres detectados en las necropsias es el mismo en distintas partes del mundo. Este hallazgo contrasta con la incidencia de cáncer de próstata clínico, que difiere ampliamente en distintas partes del mundo, siendo esta alta en Estados Unidos y Norte de Europa y baja en el Sudeste Asiático. Sin embargo, si un japonés migra a los Estados Unidos el riesgo de cáncer de próstata aumenta y se aproxima al de los propios estadounidenses. Dentro de la población estadounidense, los afroamericanos tienen las tasas, no solo de incidencia, sino también de mortalidad más altas. Las tasas de mortalidad son dos veces superiores en los afroamericanos que en los americanos de origen europeo.

Las razones para estas diferencias no están claras. Se postuló inicialmente que unos recursos económicos menores en la población afroamericana dificultarían el acceso a los sistemas de detección precoz de la enfermedad, pero los datos procedentes del estudio BRFSS16 (Behavioral Risk Factor Surveillance System) reflejan que, en los últimos años la población afroamericana tiene al menos la misma probabilidad de ser testada para cáncer de próstata que la euroamericana (59.6% frente a 55.5% respectivamente).

Datos procedentes de los registros de biopsias y prostatectomía radical estadounidenses revelan que por debajo de los 70 años la población afroamericana presenta volúmenes tumorales mayores y Grados de Gleason más altos, lo que indirectamente orienta a que el tumor crece más rápido y de forma más agresiva en la población afroamericana. La presencia de una variante genética (mutación alélica) del complejo proteico del citocromo P450-3-A4 (CYP3A4) encargada de la conversión de la testosterona en metabolitos menos activos, conduce a su inactivación. Los pacientes con esta mutación presentan cánceres de próstata más agresivos; y en un estudio de Bangsi y colaboradores se demostró la presencia de un mayor número de copias del alelo mutado en la población afroamericana en un 85 por ciento frente a un 8 por ciento en la población euroamericana.

#### IV.1.4.3. Herencia.

Hay evidencia epidemiológica importante de que el cáncer de próstata tiene tanto un componente familiar como genético. El riesgo relativo aumenta según el número de miembros de la familia con enfermedad, su grado de parentesco y la edad en la que enfermaron. Los primeros informes de agrupamiento familiar fueron publicados a mediados del siglo XX y sugerían que el riesgo de desarrollar un cáncer de próstata era mayor en quienes tenían un familiar de primer grado afectado. Los estudios realizados en gemelos por Ahlbom también han puesto de manifiesto un componente genético, con tasas de concordancia más altas en gemelos homocigotos.

Un pequeño porcentaje de individuos (9%) tiene un cáncer de próstata hereditario. Este viene definido por la presencia de tres o más miembros de la familia afectados o al menos dos familiares que han desarrollado la enfermedad antes de los 55 años. Los pacientes con cáncer hereditario desarrollan la enfermedad 6 o 7 años antes que el resto de la población.<sup>11</sup>

#### IV.1.5. Epidemiología.

##### IV.1.5.1. Incidencia.

La epidemiología del carcinoma de próstata ha sido uno de los aspectos más difíciles de estudiar hasta la fecha, dados los múltiples virajes que se han dado en cuanto a diagnóstico tales como la utilización o no del PSA como método de detección precoz y a la gran variedad de tratamientos que se han ido aplicando a las distintas subpoblaciones en relativamente poco tiempo. Igualmente, los sistemas de registro no son homogéneos en los distintos países y muchos de los datos se han basado en estimaciones. La probabilidad de desarrollar un carcinoma de próstata aumenta con la edad, siendo infrecuente antes de los 50 años, aumentando rápidamente después de esta edad, estimándose en un 17 por ciento (uno de cada 6 hombres) la posibilidad de desarrollarlo a lo largo de la vida, y en un 3 por ciento (uno de cada 30 hombres) la posibilidad de morir a causa de este.

En un estudio de autopsias se encontraron focos microscópicos de carcinoma prostático y de neoplasia intraepitelial de alto grado en el 29 por ciento de los

hombres entre 30 y 40 años, y en el 64 por ciento de los hombres entre 60 y 70 años. En los Estados Unidos los datos referentes a la epidemiología del cáncer de próstata se obtienen del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), programa del Instituto Nacional del Cáncer. Según sus datos, en ese país el carcinoma de próstata es el carcinoma no cutáneo más frecuentemente diagnosticado y es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón.<sup>12</sup>

La incidencia de cáncer de próstata aumentó en un 2.3 por ciento anual entre 1975 y 1985, progresó a un 6 por ciento anual entre 1985 a 1989 coincidiendo con el inicio de la utilización masiva del PSA, y posteriormente presentó un aumento del 18.4 por ciento anual desde 1989 hasta 1992. Desde 1992 hasta 1995 la incidencia de cáncer de próstata disminuyó en un 14 por ciento anualmente y ahora parece estabilizarse. En 2002 en los Estados Unidos se diagnosticaron 189.000 casos de carcinoma de próstata y murieron por esta causa 30.200 personas.

Según los datos de la séptima edición de Cancer Incidence in Five Continents (Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes), que cubre el período 1986 a 1992, la incidencia en los Estados Unidos fue de 137 por 100.000 para los afro-americanos y de 101 por 100.000 para los blancos, en Inglaterra fue de 28 por 100.000 Y en Asia (Japón) fue de 9 por 100.000. Los inmigrantes de otros países tienen una incidencia similar a la del país al que llegan.

En Europa el carcinoma de próstata ocupa el tercer lugar en frecuencia después del cáncer de pulmón y colon. En los países de la Unión Europea ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón. La estimación de la incidencia de cáncer de próstata en 1995 para Europa fue de 47.4 casos por 100.000 hombres y para la Unión Europea fue de 55.5 por 100.000 hombres. Se estima que en el año 2000 se diagnosticaron en la Unión Europea 92.000 carcinomas de próstata en hombres mayores de 65 años, lo que representa el 12 por ciento del total de cánceres diagnosticados en hombres. Existe una gran variabilidad entre los distintos países, por ejemplo, para Islandia se estima en 124 por 100.000 y para Moldavia se estima en 16.7 casos por 100.000 hombres; para España se estimó en 33.9 casos por 100.000 hombres.<sup>12</sup>

Como se ve, la interpretación de los datos referentes a la incidencia es difícil y múltiples factores como la aplicación del PSA como método masivo de detección precoz y el distinto origen de los datos analizados pueden interferir en los números obtenidos, todo ello independientemente de la real variación en la incidencia del carcinoma de próstata. Recientemente se publicó un estudio que analiza la incidencia del carcinoma de próstata en la comunidad de Madrid en el año 2000, basándose en la información de 10 de las 11 áreas sanitarias de dicha comunidad.

La incidencia bruta del carcinoma de próstata para dicha comunidad fue de 100.4 casos por 100.000 hombres. La incidencia ajustada para la población española, europea y mundial fue de 120,1, 103,5 Y 68.6 casos por 100.000 hombres. Vale la pena resaltar que el 26 por ciento de los casos se diagnosticaron en la consulta privada.<sup>12</sup>

#### IV.1.5.2. Mortalidad.

La mortalidad por el cáncer de próstata es variable en todo el mundo y nuevamente, la validez de la información debe ser valorada con cuidado ya que no en todos los estudios se habla de mortalidad cáncer específica, la metodología en la recolección de la información no es siempre uniforme y el tratamiento en los distintos países ha variado significativamente en las últimas décadas. El carcinoma de próstata es la segunda causa de muerte en hombres por cáncer en el mundo occidental después del cáncer de pulmón.

La tasa de mortalidad por carcinoma de próstata a nivel mundial es variable, como lo demuestran las 36 muertes por 100.000 hombres afro-americanos y solo 4 muertes por 100.000 hombres en Japón. En los Estados Unidos la mortalidad por carcinoma de próstata aumentó gradualmente en las décadas del 1970 y 1980 con un incremento porcentual anual de 0.7 y 1.6 por ciento en blancos y afro-americanos respectivamente. Entre 1987 y 1991 la mortalidad aumentó anualmente en un 3.1 por ciento, posteriormente disminuyó en 1.9 por ciento anualmente hasta 1995. Para el año 2000 se estimaron en los Estados Unidos 31.900 muertes por carcinoma de próstata, lo que implica una disminución de casi el 25 por ciento si se compara con

las 40.000 muertes anuales de principios de la década de 1990. A diferencia de los Estados Unidos, en Europa la mortalidad por carcinoma de próstata no ha descendido en todos los países de igual forma. En Holanda se presentó un aumento gradual hasta 1994, momento en el que se estabilizó en 33 por 100.000; En Suecia varió entre 28 y 33 por 100.000 entre los años 1987 y 1995 sin evidenciar ninguna tendencia al descenso.<sup>13</sup>

#### IV.1.6. Cribaje y diagnóstico.

##### IV.1.6.1. Screening poblacional.

El cribado masivo consiste en la detección de una enfermedad, en individuos asintomáticos en riesgo. El cribado oportunista se limita al diagnóstico en casos individuales, que corresponden a individuos en edad de riesgo que acuden con síntomas del tracto urinario inferior. Aunque se considera necesario un cribado oportunista del CaP dada su prevalencia y el incremento de su incidencia y mortalidad en muchos países europeos, el cribado masivo de este tumor resulta controvertido, si bien en la práctica frecuentemente se realiza un cribado oportunista. Un proyecto de cribado no aleatorizado en el Tirol (Austria) podría respaldar la hipótesis de que el cribado resulta eficaz para reducir la mortalidad por CaP. Se ha utilizado un programa de detección precoz y tratamiento libre para explicar la disminución del 33 por ciento de la mortalidad por CaP observada en el Tirol en comparación mortalidad más baja en los varones aleatorizados a un cribado activo del CaP, aunque se han puesto en duda estos resultados.

Los resultados positivos atribuidos al cribado también se han visto contradichos por un estudio comparativo entre la ciudad estadounidense de Seattle (población sometida a cribado intensivo) y el estado estadounidense de Connecticut (población sometida a cribado ocasional). Este estudio no reveló diferencias en cuanto a reducción de la mortalidad por CaP, incluso al tener en cuenta la enorme diversidad en la evaluación del PSA y el tratamiento. En el año 2009, se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados, diseñados específicamente para evaluar la eficacia y el impacto del PSA en la mortalidad por cáncer de próstata. Ambos



ensayos han sido objeto de una atención considerable y de distintos comentarios. En el estudio PLCO, la tasa de cumplimiento en el grupo de cribado fue del 85 por ciento con respecto a la determinación del

PSA y del 86 por ciento con respecto al TR. Sin embargo, la tasa de contaminación en el grupo de control fue muy elevada (un 40 por ciento en el primer año y aumento al 52 por ciento en el sexto año) en relación a la determinación del PSA, mientras que osciló entre el 41 y 46 por ciento en relación con el TR. Además, el cumplimiento relacionado con la biopsia tan solo fue del 40-52 por ciento frente al 86 por ciento en el estudio ERSPC.

Por tanto, es probable que el estudio PLCO no pueda responder si el cribado influye en la mortalidad por CaP. En el estudio ERSCP, los efectos beneficiosos reales solo serán evidentes tras 10-15 años de seguimiento, por lo tanto, nos encontramos en una situación en la que todavía no podemos afirmar que el tamizaje del CaP tenga impacto en la supervivencia de la enfermedad y por lo tanto deba realizarse. Pese a ello, se ha propuesto una determinación basal del PSA a los 40 años de edad en la que podría basarse el intervalo de cribado posterior. Un intervalo de cribado de 8 años podría ser suficiente en los varones con un valor inicial de PSA  $\leq 1$  ng/ml. No serían necesarios nuevos análisis de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal  $\leq 3$  ng/ml debido a su muy bajo riesgo de fallecer por CaP.<sup>14</sup>

#### IV.1.6.2. Antígeno Prostático Específico (PSA).

La determinación del PSA es la prueba diagnóstica objetiva de rutina para establecer la sospecha de CaP, siendo la que posee el mayor valor predictivo de la enfermedad por sí misma. La determinación de la concentración de PSA ha revolucionado el diagnóstico del CaP.<sup>51</sup> El PSA es una serina proteasa a fin a la calicreina que producen casi exclusivamente las células epiteliales de la próstata. A efectos prácticos, tiene especificidad de órgano, pero no de cáncer. Por tanto, las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otras enfermedades no malignas. El valor de PSA como

variable independiente es un mejor factor predictivo de cáncer que la ecografía transrectal (ETR) positiva. Los valores normales del PSA pueden variar en ausencia de cáncer, simplemente, por razones de edad y volumen prostático. A más edad y mayor volumen prostático pueden aparecer niveles de PSA elevados sin que haya presencia de un cáncer de próstata. La inflamación de la próstata (prostatitis) también aumenta el PSA.

Hay muchos equipos diferentes de análisis comercial para determinar el PSA, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada. La concentración de PSA es un parámetro continuo: cuanto mayor es el valor, más probabilidades hay de que exista un CaP. Esto significa que no hay un valor umbral o límite superior aceptado de forma universal. El hallazgo de que muchos varones pueden tener un CaP, a pesar de presentar concentraciones bajas de PSA, ha sido subrayado por los resultados recientes de un estudio de prevención estadounidense.<sup>15</sup>

#### IV.1.6.3. Tacto rectal (TR).

La mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata, aunque solo algunos pueden ser detectados con un tacto rectal (TR), cuando el volumen es de 0, 2mL o mayor. Un TR sospechoso con o sin un nivel alto de PSA, es indicativo para la realización de una biopsia de próstata. En el 18 por ciento de los pacientes, el CaP es detectado únicamente por un TR sospechoso, independientemente de su valor de PSA. Un TR sospechoso en un paciente con un nivel de PSA superior a 2ng/mL tiene un valor predictivo positivo del 5-30 por ciento. Aunque la palpación de la próstata sea normal no excluye la presencia de un posible foco de cáncer, tan solo expresa que no es palpable. Existen cánceres que bien por su pequeño tamaño o bien porque se hallan situados en zonas internas no palpables resultan indetectables mediante una exploración digital.<sup>16</sup>

#### IV.1.6.4. Ecografía transrectal.

Es una prueba que permite visualizar la próstata y las vesículas seminales mediante el empleo de ultrasonidos. Permite detectar algunos tumores situados en el interior de la próstata, que serían inaccesibles al tacto rectal, así como examinar el estado de las vesículas seminales y su posible afectación en el proceso canceroso. No todas las lesiones sospechosas que se identifican se corresponden con un cáncer, ni todos los cánceres son visibles mediante la ecografía transrectal. Por esta razón, actualmente no es empleada de manera rutinaria, en el diagnóstico del cáncer de próstata.

La mayor utilidad, en estos momentos, es la de servir como guía para la realización de biopsias de próstata, permitiendo seleccionar las áreas de donde se quieren obtener las muestras de tejido para su estudio, bien sean de lesiones sospechosas o bien sean de tejido ecográficamente normal.<sup>17</sup>

#### IV.1.6.5. Resonancia magnética

Los avances técnicos de la resonancia magnética (RM) en la última década hacen que se considere una herramienta muy útil en el manejo global del paciente con sospecha o diagnóstico de CaP. La resonancia magnética permite no solo focalizar el estudio en la glándula sino valorar también la extensión regional a toda la pelvis o a todo el cuerpo dependiendo de la indicación clínica. En este sentido, el papel principal de la RM es en el estadiaje local de la enfermedad en pacientes de riesgo intermedio o alto en cuanto a enfermedad extra capsular, identificando metástasis linfáticas, invasión de vesícula seminal o afectación extra capsular. El trabajo de Harisinghani et al. Muestra una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de adenopatías entre 5 y 10mm del 96 y 99 por ciento, respectivamente. La evolución tecnológica de la resonancia magnética proporciona una imagen morfológica detallada de alta resolución, que sirve de mapa y guía para dirigir la biopsia mediante ecografía transrectal; y de este modo incrementar de forma significativa la fiabilidad diagnóstica en la detección y localización del cáncer.

Asimismo, la resonancia magnética aporta no únicamente información anatómica, sino también metabólica mediante espectroscopia (con unos valores de sensibilidad y especificidad de 95 y 91 por ciento, respectivamente), molecular con imagen en difusión (con una sensibilidad y especificidad de 84 y 86 por ciento, respectivamente) y de vascularización con secuencias dinámicas tras administrar contraste endovenoso (con un valor de sensibilidad y especificidad de 96 y 97 por ciento, respectivamente).

La posibilidad de integrar esta información permite no solo localizar la lesión sino también indicar el grado de diferenciación o agresividad del tumor. Aunque la RM de próstata no tiene aún una utilización generalizada, si se está utilizando de forma rutinaria en determinados centros y ámbitos clínicos.<sup>18</sup>

#### IV.1.6.6. Biopsia transrectal de próstata.

Una biopsia es un procedimiento en el que se extrae una muestra de tejido y se examina al microscopio. El patólogo determinará si existen células cancerosas en la biopsia. La necesidad de realizar biopsia de próstata viene determinada por el nivel de PSA y/o por la sospecha tras un TR. Deben considerarse la edad del paciente, la potencial comorbilidad y las consecuencias terapéuticas antes de realizarla.

Un primer valor de PSA elevado no debe ser considerado para una pronta realización de biopsia. El nivel de PSA debe ser verificado posteriormente, utilizando el mismo análisis bajo las mismas condiciones que la primera vez, en el mismo laboratorio y siguiendo los mismos métodos.

Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal.<sup>19</sup>

#### IV.1.7. Estadio.

##### IV.1.7.1. TNM.

Es el sistema más utilizado para la clasificación de los tumores de próstata. Estas siglas hacen referencia a 3 aspectos del cáncer: la T se refiere al tamaño del mismo, la N a la afectación de los ganglios linfáticos y la M a la afectación o no de otros órganos. En la tabla 1, se muestra la clasificación por TNM para el cáncer de próstata del año 2009.

Tabla 1	
T-tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen
T1a	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 por ciento o menos del tejido reseado
T1b	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 por ciento del tejido reseado
T1c	Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de PSA)
T2	Tumor limitado a la próstata
T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
T2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la capsula prostática
T3a	Extensión extra capsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las

	vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis.
N - ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales
M- metástasis a distancia	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos
M1c	Otros focos

#### IV.1.7.1.1. Tumor primario (T).

El primer nivel es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extra capsular (T3-T4) tiene el efecto más profundo sobre las decisiones terapéuticas. El TR subestima a menudo la extensión del tumor; se observó una correlación positiva entre el tacto rectal y el estadio anatomopatológico del tumor en menos del 50 por ciento de los casos. Sin embargo, solo se recomiendan unas exploraciones más exhaustivas para lograr una estadificación T adecuada en casos seleccionados en los que una estadificación precisa afecte directamente a la decisión terapéutica, es decir, cuando el tratamiento curativo sea una opción.<sup>20</sup>

#### IV.1.7.1.2. Ganglios linfáticos regionales (N).

La estadificación N solo debe realizarse cuando los resultados vayan a influir directamente en una decisión terapéutica. Suele suceder en los pacientes en los que se previenen tratamientos potencialmente curativos. La determinación de la

concentración de PSA no resulta útil, por si sola, para predecir la presencia de metástasis ganglionares en un paciente concreto.<sup>20</sup>

#### IV.1.7.1.3. Metástasis a distancia (M).

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de los pacientes que fallecen por un CaP. La detección precoz de metástasis óseas alertara al médico sobre las posibles complicaciones inherentes a la destrucción ósea. La gammagrafía ósea sigue siendo el método más sensible para evaluar metástasis óseas, de modo que es superior a la evaluación clínica, las radiografías óseas, la determinación de la fosfatasa alcalina sérica y la determinación de la fosfatasa acida prostática (FAP).

Además del hueso, el CaP puede metastatizar a otros órganos sólidos, si bien afecta con mayor frecuencia a ganglios linfáticos, pulmón, hígado, cerebro y piel. Exploración física, radiografía de tórax, ecografía, Te y RM son métodos de investigación apropiados, aunque solo cuando los síntomas sugieren la posibilidad de metástasis en tejidos blandos.

#### IV.1.7.2. Sistema de Gleason.

Este sistema valora el aspecto y distribución que las glándulas tumorales presentan al microscopio. Distingue varios tipos (grados o patrones de Gleason) clasificándolos en 5 categorías diferentes de menor a mayor agresividad. Estas se expresan con números del uno al cinco, correspondiendo el 1 a los tumores menos agresivos y el 5 para los más agresivos.

Debido a que las células dentro del mismo cáncer de próstata no siempre son del mismo grado, actualmente se identifican los dos patrones más predominantes y se suman, obteniendo lo que se conoce como suma de Gleason o «score» de Gleason.

Este oscila entre 2 (1+1) el mínimo y 10 (5+5) el más agresivo. Hasta el grado 6 se consideran los tumores menos agresivos y por lo tanto de bajo riesgo, del 8 hasta el 10 se incluyen los más agresivos y de alto riesgos y el tumor de grado 7 se considera de riesgo intermedio.<sup>21</sup>

#### IV.1.8. Factores pronóstico.

Llamamos factores pronóstico o de riesgo de progresión a ciertas características de las enfermedades que se relacionan con una mayor probabilidad de que, a lo largo del tiempo, se produzca progresión de la enfermedad. Para el cáncer de próstata, son factores de riesgo individuales el estadio clínico, el grado de Gleason de la biopsia prostática y los niveles de PSA previos tratamiento. La combinación de dichos factores formando grupos de riesgo permite obtener información pronóstica más exacta que con cada uno de ellos de modo individual. La aproximación al pronóstico mediante la formación de grupos de riesgo goza de popularidad por su simplicidad y facilidad de uso, no obstante, la homogeneidad del riesgo dentro de un mismo grupo no está garantizada, dado que se asigna el mismo "peso" a cada variable (estadio, Gleason y PSA). Para cuantificar el riesgo de un tumor en concreto hemos de construir nomogramas o tablas predictivas, que tengan en cuenta los efectos interactivos de todos y cada uno de los factores pronósticos Independientes.<sup>22</sup>

#### IV.2. Radioterapia.

##### IV.2.1. Definición.

Dentro del contexto señalado de la especialidad se define a la radioterapia como el tratamiento de enfermedades, principalmente malignas, mediante radiaciones y partículas electromagnéticas. La radiación puede ser administrada mediante haces externos al cuerpo llamando a este proceso irradiación externa, o mediante la introducción de fuentes radioactivas en cavidades corporales viniéndose a llamar braquiterapia o curieterapia intracavitaria o intraluminal, la fuente puede implantarse también en un tejido denominándose intersticial, en el paciente con cáncer de próstata pueden ser empleados cualquiera de estas técnicas.

La radioterapia se prescribe en relación a su intención, radical o paliativa, indicada a cada paciente de manera personalizada. La radioterapia radical intenta curar al paciente de su enfermedad. En estos pacientes el área de tratamiento incluye el tumor y las zonas donde existe un riesgo conocido de enfermedad microscópica.



Dentro de la administración radical, o con intención curativa, se incluye el tratamiento preventivo o postoperatorio por ejemplo después de una prostatectomía, citoreductor o preoperatorio y el complementario a la cirugía cuando esta ha sido insuficiente y el postoperatorio adyuvante o profiláctico que busca evitar la recidiva.<sup>23</sup>

#### IV.2.2. Mecanismo de acción de la radioterapia.

Los efectos biológicos de una irradiación sobre los tejidos son consecuencia de una cadena de fenómenos desencadenados por el paso de los haces de energía. Los sucesos iniciales son ionizaciones (eyección de un electrón), o las excitaciones (paso de un electrón a un nivel de energía superior), provocados por la interacción de las radiaciones incidentes con los átomos de las moléculas celulares. Estas modificaciones físicas comportan unas perturbaciones fisicoquímicas que producirán finalmente un efecto biológico.<sup>24</sup>

#### IV.2.3. Evaluación periódica del paciente sometido a radioterapia.

Se realiza una revisión semanal durante el curso de tratamiento, tanto desde un punto de vista de complemento a la información suministrada en la primera visita como de soporte psicológico en resolver dudas e inquietudes del paciente sobre la terapéutica recibida o sobre su propia enfermedad. A partir de la tercera semana de tratamiento pueden aparecer una serie limitada de efectos secundarios, totalmente controlables con determinadas actitudes higiénicas o con medicación. En estas visitas de seguimiento, se contempla además los posibles síntomas asociados al tumor en sí mismo y los procesos crónicos que acompañan a menudo al paciente, para abordarlos directamente o remitirlos al especialista oportuno si es necesario. Estas visitas permiten además planificar con suficiente antelación las modificaciones previstas en los cambios de técnica a fin de obviar algún órgano crítico, o incluso modificar el plan terapéutico inicial según la evolución del Paciente y de su enfermedad, objetivando este punto mediante escalas como el estado general (performance status) o el Karnofsky.<sup>25</sup>

#### IV.2.4. Seguimiento del paciente que recibe radioterapia.

Aunque en algunas instituciones no forma parte del proceso de administración de radioterapia, debe contemplarse dentro del mismo ya que es uno de los medios disponibles para evaluar, de una manera prospectiva, el resultado de los tratamientos de una forma íntegra y científica. Todo especialista es responsable, en mayor o menor medida, del seguimiento del paciente tratado actualmente, incluso años después del tratamiento. Evaluando con conocimiento de causa si un síntoma o una complicación aguda o crónica puede ser secundaria o no al tratamiento. Incluso adelantarse a posibles procesos graves (fractura ósea por metástasis) o irreversibles como una compresión medular secundaria a la enfermedad. Todo ello redundará en un fluido intercambio de información entre especialistas, colaborando en el seguimiento de los pacientes y en la petición de exploraciones complementarias. Esto hace que cada vez sea mayor el número de hombres diagnosticados y tratados de cáncer de próstata que viven muchos años, por lo que cobra especial importancia la influencia que los efectos secundarios del tratamiento de este tipo de tumores, fundamentalmente la incontinencia urinaria y la impotencia sexual, tienen gran importancia en la calidad de vida de estos pacientes.<sup>27-28</sup>

#### IV.2.5. Síntomas asociados al tratamiento con radioterapia

El fundamento de la radioterapia se basa en el uso de radiaciones ionizantes en el tratamiento de diversos procesos patológicos, ya sea de etiología benigna o maligna. La finalidad del tratamiento con radioterapia es el control local o loco regional de la enfermedad. La aparición de efectos secundarios va a depender fundamentalmente de la dosis de radiación y la zona que esté incluida en el campo de tratamiento. Los efectos secundarios pueden ser agudos o crónicos. Los efectos agudos suelen aparecer al principio del tratamiento y habitualmente desaparecen al terminar o las pocas semanas de finalizar el mismo, los crónicos aparecen después de finalizado el tratamiento y se mantienen a lo largo del tiempo. Los efectos secundarios generales más frecuentes, son la fatiga (astenia) y los cambios en la piel incluida en el campo

de tratamiento. El resto de síntomas están en función del área específica que se esté tratando.

La radioterapia es un tratamiento exclusivamente local y por tanto los efectos secundarios van a ser locales y en relación con la zona anatómica que esté incluida en el campo de tratamiento a diferencia de la quimioterapia que ocasiona reacciones sistémicas, es decir, la radioterapia no va a producir alopecia salvo que en la zona del campo de tratamiento se incluya el cuero cabelludo.<sup>29</sup>

#### IV.2.6. Efectos secundarios del tratamiento radioterápico en el paciente con cáncer de próstata.

Los efectos secundarios del tratamiento con radioterapia varían de unos enfermos otros. Algunos pacientes pueden terminar el tratamiento sin efectos secundarios, o solo con efectos mínimos, aunque otros pueden tener efectos secundarios importantes, como se mencionó anteriormente los efectos están relacionados con dosis, área irradiada y condiciones del paciente. La mayoría de los efectos secundarios son agudos y desaparecen una vez finalizado el tratamiento. Si estos efectos secundarios son muy intensos o molestos, habitualmente se interrumpe el tratamiento de forma temporal hasta que el paciente se encuentre recuperado de nuevo.

La dificultad en el tratamiento radioterápico, es que la radiación no es capaz de distinguir entre la célula sana y la célula tumoral. De hecho, el tratamiento radioterápico se basa en que la célula sana presenta una capacidad de recuperación a la agresión de la radiación mayor y mejor que la célula tumoral. En el caso de los pacientes con cáncer de próstata que reciben radiación en el área de la pelvis, los síntomas más frecuentes suelen ser la sensación de ardor y escozor durante la micción (disuria) y la necesidad de orinar muy frecuentemente, generalmente pequeñas cantidades de orina (polaquiuria).

En la proctitis radical el recto se inflama y puede sangrar ocasionalmente y provocar molestias y dolor durante la deposición. Todos estos síntomas suelen aparecer durante la segunda o tercera semana de tratamiento y por lo general son

transitorios, desapareciendo en unas semanas tras la finalización del mismo, aunque en ocasiones pueden volverse crónicos. La incontinencia urinaria y la impotencia sexual son dos de los principales efectos secundarios tras el tratamiento del cáncer de próstata. Incontinencia urinaria La pérdida involuntaria de la orina (incontinencia urinaria) ocurre entre un 5-15 por ciento de los enfermos generando una situación que afecta sensiblemente a la calidad de vida dependiendo del grado de incontinencia urinaria y de la vivencia de la misma.<sup>30-32</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista.	Años cumplidos.	Numérico
Procedencia	Lugar de donde proviene un individuo.	Rural Urbana	Nominal
Estadio del cáncer	Estadio de cáncer de próstata según la clasificación TNM.	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T2c, T3a, T3b, T4 NX, N0, N1 MX, M0, M1a, M1b, M1c	Ordinal
Niveles de testosterona	Cantidad de la hormona masculina testosterona en la sangre.	Antes _____ ng/dL Después ___ ng/dL	Numérico

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

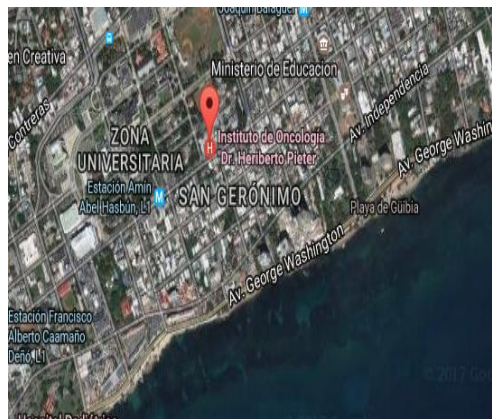
Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal, con el objetivo de determinar los niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017. (Ver anexo XII.1. Cronograma)

### VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el Instituto de Oncológico Dr. Heriberto Pieter. Ubicado en la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón No.1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al Norte, por la Av. José Contreras; al Este; por la Av. Santo Thomas de Aquino; Al Oeste, por la Calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo, y Al Sur, por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Vista aérea



Mapa cartográfico

### VI.3 Universo

El universo estuvo compuesto por 23 pacientes con adenocarcinoma de próstata con indicación de radioterapia de haz externo en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo 2017.

#### VI.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por 15 pacientes con adenocarcinoma de próstata sometidos a radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo 2017.

#### VI.5. Criterios.

##### VI.5.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes con adenocarcinoma de próstata confirmado por biopsia.
- Pacientes iguales o mayores a 18 años

##### VI.5.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes que fueron sometidos a radioterapia previamente.
- Pacientes en terapia de supresión hormonal.

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó a través de un formulario integrado por 4 preguntas cerradas, este formulario contiene los datos sociodemográficos de los pacientes. (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos)

#### VI.7. Procedimiento

Luego de la aprobación por el comité de enseñanza se seleccionaron del universo los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se les midió los niveles de testosterona sérica total antes un curso de radioterapia de haz externo hacia la próstata de siete semanas y dentro de una semana de haber finalizado el mismo, y a partir de ahí se llenó la encuesta, durante el período de la investigación bajo la supervisión asesor. (Ver anexo XII.1. Cronograma)

#### VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos en la presente investigación fueron tabulados mediante programas computarizados tales como Excel 2016, y fueron analizadas las medidas de tendencia central y de dispersión.

#### VI.9. Análisis

Se analizarán por medio de frecuencia simple.

#### VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>38</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>39</sup>

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.



## VII. RESULTADOS.

Cuadro 1. Porcentaje y frecuencia de niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre 2016-febrero 2017.

	Niveles séricos de Testoterona (ng/ml)					
	Bajo ( $\leq 2.9$ )		Normal (3-8)		Alto ( $\geq 8.1$ )	
	n	%	n	%	n	%
Pre-Rt						
Pre-Rt*	2	13.33	8	53.33	5	33.33
Post-Rt**	6	40.00	7	46.67	2	13.33

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico.

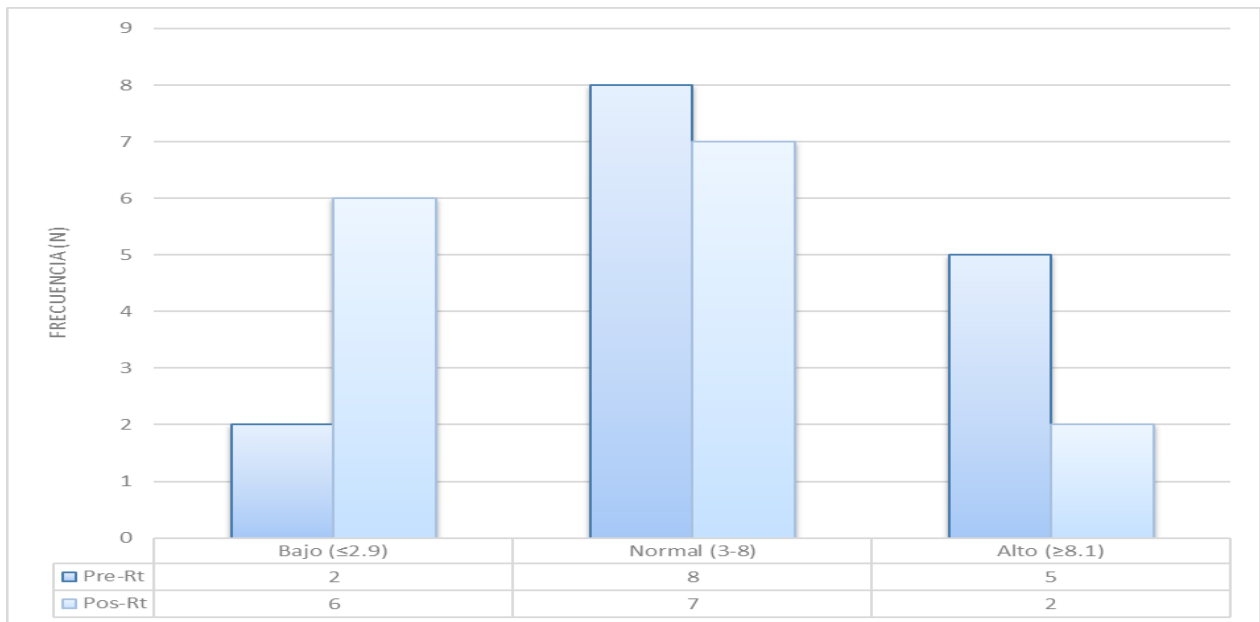
\*Pre-Rt: Pre-Radioterapia

\*\*Post-Rt: Post-Radioterapia

En este cuadro podemos observar los diferentes niveles séricos de testosterona divididos en tres renglones bajo ( $\leq 2.9$  ng/ml), normal (3-8 ng/ml) y alto ( $\geq 8.1$  ng/ml). En el renglón de pre-radioterapia un 53.3 por ciento (n=8) presentaron niveles testosteronas normales, mientras que un 13.3 por ciento (n=2) y 33.33 por ciento (n=5) presentaron niveles disminuidos y altos respectivamente.

El comportamiento de los pacientes post-radioterapia hace contraste con los de pre-radioterapia, exhibiendo un 40 por ciento (n=6) de los pacientes niveles bajos de testosterona. En el caso de niveles normales un 46.67 por ciento (n=7) y los niveles altos solo se observaron en 13.33 por ciento de los pacientes (n=2).

Gráfico 1. Frecuencia de niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017.



Fuente: Cuadro 1.

En el gráfico observamos como los niveles bajos de testosterona fueron más predominantes post-radioterapia ( $n=6$  vs.  $n=2$ ), mientras que los niveles normales y altos fueron más vistos en pre-radioterapia.

Cuadro 2. Promedio de niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017.

		<b>Promedio Testosterona (ng/ml)</b>	
	$\bar{x}$	IC 95%	
Pre-Rt	5.93	±1.83	
Post-Rt	3.93	±1.46	
Testosterona Pre-Post Rt Diferencia de las medias	2.00		

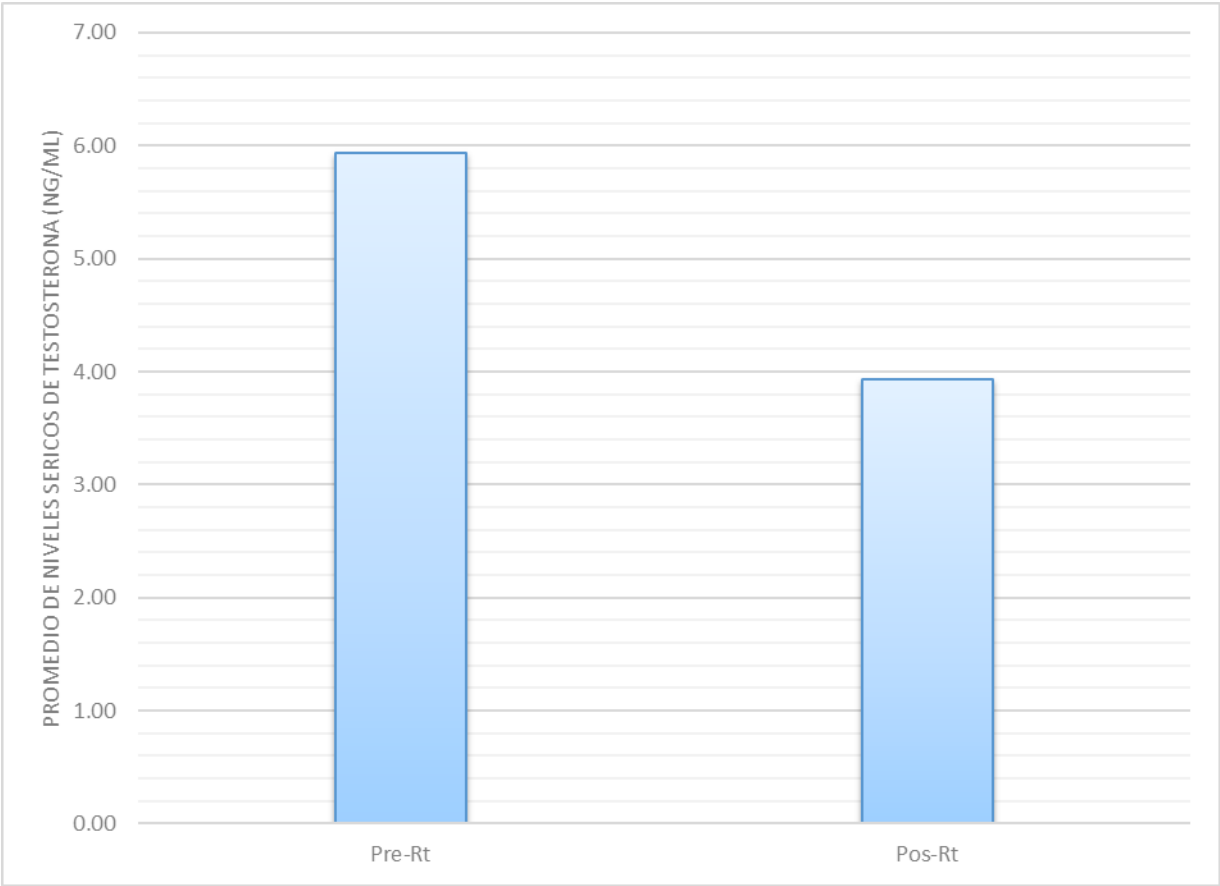
Fuente: Archivos del Instituto Oncológico.

\*Pre-Rt: Pre-Radioterapia

\*\*Post-Rt: Post-Radioterapia

Los niveles séricos promedio de testosterona en pacientes pre-radioterapia superaban los niveles post-radioterapia ( $\bar{x}$  =5.93 vs  $\bar{x}$  =3.93). La diferencia de estos promedios es de dos puntos.

Gráfico 2. Promedio de niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017.



Fuente: Cuadro 1.

En el histograma podemos confirmar como los niveles de testosterona pre-radioterapia superaban aquellos post-radioterapia, en la misma muestra de 15 pacientes.

Cuadro 3. Frecuencia y porcentaje de pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017, según grupo etario.

<b>Frecuencia de edades</b>		
<b>Edad(años)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
50-60	2	13.3
61-71	8	53.3
>71	5	33.3

Fuente: expediente clínico

Este cuadro representa la frecuencia de rangos etarios de los pacientes. En este se observa que el segundo grupo de edad 61-71 años fue el de mayor frecuencia (n=8), mientras que los otros dos grupos en conjunto representaron menos del 50 por ciento de los casos.

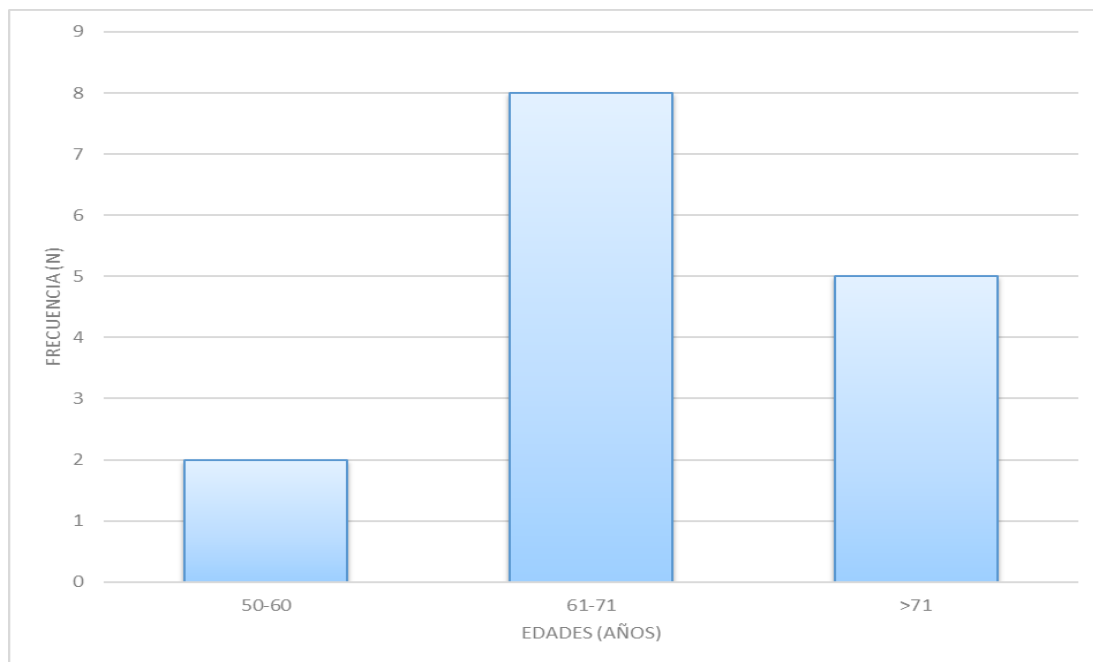
Cuadro 4. Promedio de edad en pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017.

Promedio (años)		
	$\bar{x}$	IC 95%
Edad	67.6	$\pm 3.81$

Fuente: expediente clínico

En el cuadro podemos ver como la edad promedio de los pacientes rondaba los 67 años, con un intervalo de confianza de más y menos 3.

Gráfico 3. Frecuencia de rangos etarios de pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017.



Fuente: Cuadro 3.

En este gráfico podemos apreciar lo representado en la tabla 1, donde el grupo etario entre 61-71 fue el de mayor frecuencia comparado con los demás.

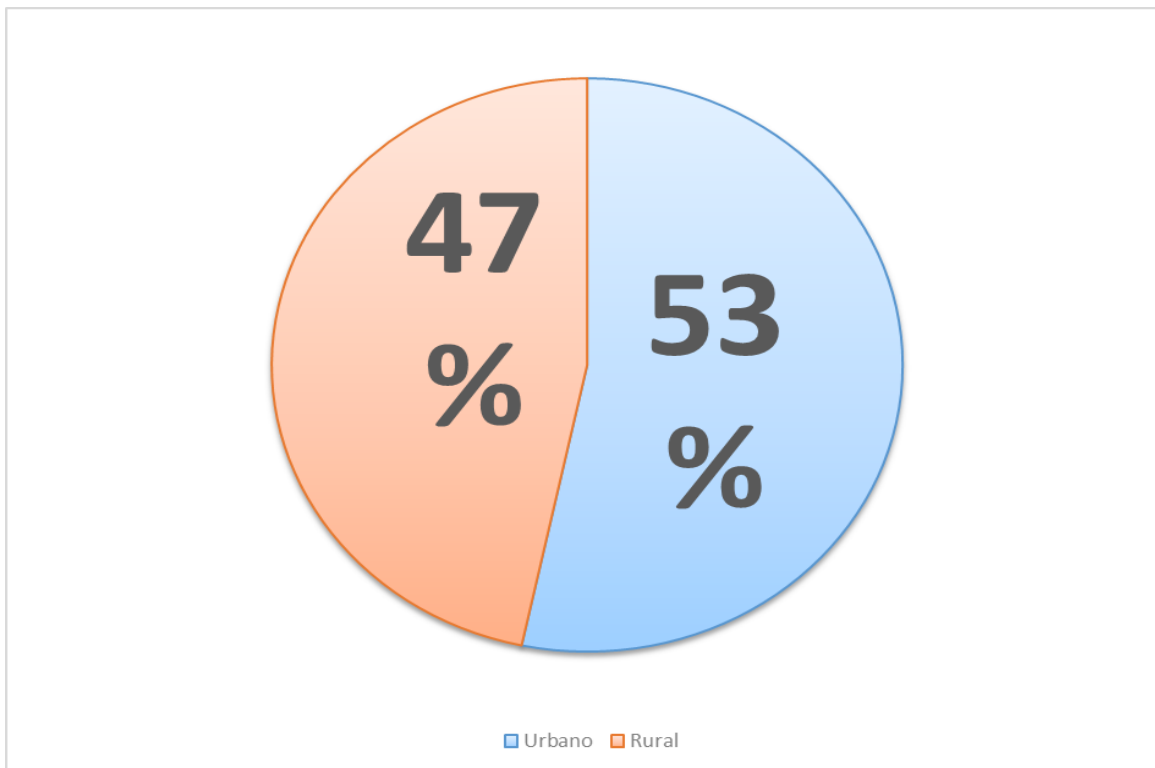
Cuadro 5. Frecuencia y porcentaje de pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017, según procedencia.

Frecuencia de Procedencias		
Procedencia	n	%
Urbano	8	53.33
Rural	7	46.67

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico.

En esta tabla se observa que un 53.3 por ciento (n=8) de los pacientes era de procedencia urbana, y el 46.7 por ciento (n=7) de procedencia rural. Dando a penas un 7 por ciento de diferencia entre la procedencia de los pacientes, a favor de la urbana.

Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre 2016-febrero 2017, según procedencia.



Fuente: Cuadro 5.

En este gráfico se observa un 7% de diferencia entre la procedencia de los pacientes en el cual un 53.3%(8 casos) de los pacientes era de procedencia urbana, y el 46.7 % (7 casos) de procedencia rural.



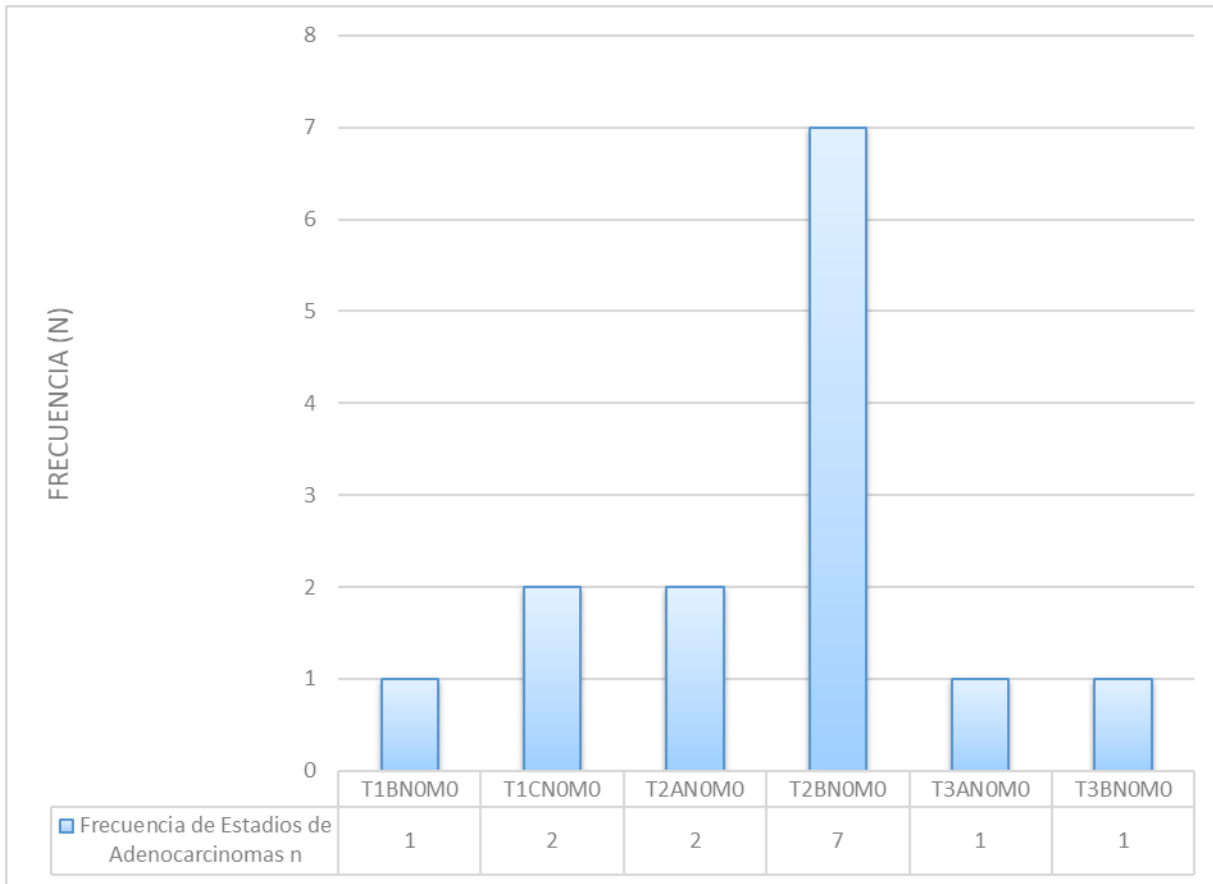
Cuadro 6. Frecuencia y porcentaje de pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017, según estadio de adenocarcinoma.

Frecuencia de Estadios de Adenocarcinomas		
	n	%
T1bN0M0	1	6.7
T1cN0M0	2	13.3
T2aN0M0	2	13.3
T2bN0M0	7	46.7
T3aN0M0	1	6.7
T3bN0M0	1	6.7

Fuente: Archivos del Instituto Oncológico.

De acuerdo al estadio, el T2BN0M0 fue el más frecuente con 46.7 por ciento (n=7); en segundo lugar, los estadios T1CN0M0 y T2AN0M0 con 13.3 por ciento (n=2), y finalmente con 6.7 por ciento (n=1) los estadios T1BN0M0, T2BN0M0, T3AN0M0, T3BN0M0.

Gráfico 6. Frecuencia de pacientes con adenocarcinoma de próstata que recibieron radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, en el periodo septiembre, 2016-mayo, 2017, según estadio de adenocarcinoma.



Fuente: Cuadro 6.

En este gráfico se evidencia que el estadio T2bN0M0 fue el más frecuente representando un 46.7 por ciento de la muestra, seguidos por el T1cN0M0 y el T2aN0M0 ambos representando un 13.3 por ciento y los restantes representando un 6.7 por ciento cada uno.

## VIII. DISCUSIÓN.

Debido a que la glándula prostática permanece in situ tras la radioterapia radical, el antígeno prostático específico (PSA) no cae a niveles indetectables tal como ocurre tras la prostatectomía radical.<sup>44</sup>

La medición de los niveles de PSA tras la radioterapia es el método más ampliamente empleado para evaluar el resultado de este tratamiento. Los niveles de PSA en suero se correlaciona con tejido residual, el cual podría ser tumoral. Por tal razón este parámetro se emplea como seguimiento a la respuesta al tratamiento en cáncer de próstata.

Fox Chase Cancer Center de Philadelphia analizó 688 pacientes con carcinoma de próstata con estadíos T1c-T3 Nx-N0 M0 que habían recibido radioterapia exclusiva con un seguimiento mínimo de cuatro años. Este análisis determinó que hubo una disminución en los niveles séricos de testosterona. Podemos observar resultados similares en este estudio. El T2bN0M0 fue el más frecuente con 46.7 por ciento en segundo lugar, los estadíos T1cN0M0 y T2aN0M0 con 13.3 % y con 6% los estadíos T1bN0M0, T2aN0M0, T3aN0M0, T3bN0M0.

La radioterapia basada en fotones utilizada en el cáncer de próstata, en los estudios realizados por Segal RJ, Reid RD, Oermann EK, et al, se ha asociado con una disminución en los niveles de testosterona en suero del paciente después del tratamiento.<sup>41-43</sup> Esta disminución de la testosterona en suero puede ser el resultado de la radiación dispersa a los testículos o una respuesta de estrés no específica.

Pickles et al. analizaron 666 hombres que fueron seguidos después de radioterapia sin ablación androgénica neoadyuvante o adyuvante.<sup>42</sup> Se midió la testosterona en serie, además del PSA antes de la terapia y en intervalos de 3 a 6 meses, el cual revela caídas estadísticamente significativas en los niveles de testosterona en suero en pacientes con cáncer de próstata después de la radioterapia.

Más recientemente, Oermann et al. investigaron los niveles de testosterona en suero en 26 hombres con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio antes y después de la radioterapia corporal estereotáctica hipofraccionada (SBRT). La dosis de prescripción fue de 36,25Gy en 5 fracciones de 7,25Gy durante más de dos semanas.

Los autores observaron una disminución significativa en los niveles de testosterona total después de SBRT hipofraccionada. En este estudio, los autores determinaron que los pacientes recibieron una media de dosis de 2,1Gy (rango 1,1 a 5,8Gy) a los testículos desde la radiación dispersa.<sup>43</sup>

Los resultados mostrados en este estudio son comparables a los estudios mencionados anteriormente. Se demuestra que los niveles séricos post-radioterapia hace contraste con los de pre-radioterapia, exhibiendo que más de un 40 por ciento de los pacientes presentaron niveles séricos disminuidos en los grupos bajos y normales de testosterona y en el grupo de niveles altos se observaron 13 por ciento de los pacientes disminuyeron sus niveles séricos.

En nuestro estudio la edad de los pacientes estuvo sobre los 61 años, similar a los resultados de Planas J, et al. En su estudio, cuyos pacientes sometidos a radioterapia fueron en su mayoría en la edad de 71 años.<sup>40</sup>

El estudio tuvo ciertas limitaciones. Primero, sufriendo de un posible sesgo de medición debido a que, aunque todas las muestras fueron tomadas en el laboratorio del hospital, no todas fueron analizadas por el mismo laboratorio.

Segundo, debido a que el intervalo de confianza (IC) de la media de los niveles séricos de testosterona antes y después de la radioterapia se superponen, los resultados de este estudio no son estadísticamente significantes debido a la alta probabilidad de un error tipo I. Por lo tanto, se necesitaría un mayor número de

pacientes en la muestra para determinar si en verdad existe una relación entre la radioterapia y el descenso en los niveles séricos de testosterona.

En conclusión, el estudio demostró un descenso importante en los niveles séricos de testosterona después de la exposición a la radioterapia en todos los pacientes analizados, que es equiparable con estudios internacionales. Todos los pacientes fueron expuestos al mismo tiempo de radioterapia, y a todos se le pudo dar un seguimiento exhaustivo.

## **IX. CONCLUSIONES.**

1. De acuerdo a los niveles de testosterona pre radioterapia, en el 53.3 por ciento estuvieron por debajo de 5 (ng/ml).
2. Los niveles de testosterona post-radioterapia (ng/ml) en el 73.3 por ciento era menor de 5 (ng/ml).
3. El 53.3 por ciento de los pacientes tenía 61-71 años.
4. El 53.3 por ciento de los pacientes era de procedencia urbana.
5. De acuerdo al estadio, en el 46.7 por ciento era T2bN0M0.

## **X. RECOMENDACIONES.**

1. Se necesita un estudio con un mayor número de muestra para que sea estadísticamente significativo y así poder rechazar la hipótesis nula.
2. Se necesitan más estudios para confirmar nuestros resultados y explicar los mecanismos que intervienen en nuestras observaciones.
3. Sugerimos que las futuras investigaciones sobre la correlación entre la recuperación funcional y las hormonas sexuales deberían centrarse en los primeros meses después de la radioterapia.
4. La periodicidad recomendada en el seguimiento con PSA para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado es la siguiente: a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con intención curativa; a partir del año, cada 6 meses, y después del tercer año, anualmente.

## XI. REFERENCIAS.

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
2. American Joint Committee on Cancer. Prostate. In: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:457-464.
3. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 126-31.
4. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila D Jr, Khera M. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol*. 2011 Apr;185(4):1256-60.
5. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Jun;17(2):132-43.
6. ABCartículos. Disminución de la testosterona ligada a la recurrencia del cáncer de próstata. 16/5/2016. Fecha consulta: 13/9/2016. Disponible en: <http://abcarticulos.info/article/disminucin-de-la-testosterona-ligada-a-la-recurrencia-del-cncer-de-prstata>
7. Martin F, et al. Niveles de testosterona después del tratamiento de radiación y lo que significa para el pronóstico. 2008.
8. Sotelo-Martínez L y Sánchez-Luna C. Cáncer de próstata: guía radiológica de diagnóstico y estadificación. *Anales de Radiología México* 2014; 13:230-245.
9. Plácido Lucas Regis, Valor de la Testosterona Libre en el Diagnóstico y Seguimiento del Cáncer de Próstata, TESIS DOCTORAL UAB / 2016, Universidad Autónoma de Barcelona, 2016.
10. Besa DC, Pelayo et al. Tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia por modulación de intensidad, primera experiencia en Chile. *Rev. méd. Chile* [online]. 2011, vol.139, n.11, pp.1451-1457.
11. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM. Radical prostatectomy, 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* 2014; 58 (1): 25-33.
12. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S. Predictors of prostate cancer-specific mortality in elderly men with intermediate-risk prostate cancer treated with brachytherapy with or without external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (1): 147-52.
  13. Sridhar G, Masho SW, Adera T et al. Do African American men have lower survival from prostate cancer compared with white men? A meta-analysis. *AM J Mens Health* 2010; 4(3): 189-206.
  14. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome. In : Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, et al, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: chap 133.
    15. Ross LE, Taylor YJ, Richardson LC et al. Patterns in prostate-specific antigen test use and digital rectal examinations in the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002-2006. *J Natl Med Assoc* 2009; 101(4): 316-24.
    16. Kims HS, Moreira DM, Jayachandran J et al. Prostate biopsies from black men express higher level of aggressive disease biomarkers than prostate biopsies from white men. *Prostate cancer Prostatic Dis* 2011; 14(3): 262-5.
    17. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastases. *J Urol* 2012; 167:1681-1686.
    18. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2011; 166:1715-1719.
    19. Boyle P and Ferlay J: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 16: 481-8, 2015.
    20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T and Thun MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 58: 71-96, 2010.
    21. Cancer de Prostata. Epidemiologia. Asociacion Espanola Contra el Cancer (AECC), 2013

22. Granado de la Orden S, Saa Requejo C and Quintas Viqueira A: [Epidemiological situation of prostate cancer in Spain]. *Actas Urol Esp.* 30: 574-82, 2016.
23. Kolonel LN, Altshuler D and Henderson BE: The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer.* 4: 519-27, 2014.
24. Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, Montorsi F, Morales A, Morgentaler A and Schulman C: Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol.* 56: 48-56, 2009.
25. Morgentaler A and Rhoden EL: Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology.* 68: 1263-7,2016.
26. Isom-Batz G, Bianco FJ, Jr., Kattan MW, Mulhall JP, Lilja H and Eastham JA: Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 173: 1935-7,2015.
27. Etminan M, Takkouche B and Caamano-Isorna F: The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* 13: 340-5, 2014.
28. Agilar Pablo. *Cáncer Diagnóstico y Tratamiento.* Santiago de Chile. Mediterráneo, 2012.
29. Bernejo José Carlos. *Salir de la noche por una enfermera humanizada.* España: Salterrae. Santander ,2010.
30. Braird. B Susan and Faird Michele. *Libro para la consulta de enfermería.* España: Asociación Española contra el cáncer ,2011.
31. Dos Santos Silva Isabel. *Epidemiología del Cáncer Principios y Métodos.* Agencia Internacional de Investigación Lyon Francia: 2010.
32. Fairman David. *Dolor en Cáncer.* Buenos Aires Argentina Panamericana, 2013.
33. Françoise Colliere. *Promover la vida.* España. McGraw-Hill de España: 2011.

34. Guepp E Carla and Hammand William Terapia de Apoyo en pacientes cancerosos. Panamericana, Buenos Aires Argentina, 2015.
35. Incrocci L. Prostate and Renal Cancer. Moreno María Elisa. como cuidar un enfermo en casa. Colombia: Manual Moderno ,2015
36. Rennie John and Rusting Ricki. what you need to know about cancer. Scientific America. new york, 2010
37. Rosales Bejarano Susana. Fundamento de la Enfermería. México. El Manual Moderno, 2014.
38. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. ActaBioethica 2000; VI (2): 321.
39. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for Internacional Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.
40. Planas J, et al. Cambios hormonales después del tratamiento de cáncer de próstata localizado. Comparación entre radioterapia de haz externo y prostatectomía radical. Actas Urol Esp. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.02.010>
41. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2009; 27:344---51.
42. Pickles T, Graham P. What happens to testosterone after prostate radiation monotherapy and does it matter? J Urol. 2002; 167:2448---52.
43. Oermann EK, Suy S, Hanscom HN, Kim JS, Lei S, Yu X, et al. Low incidence of new biochemical and clinical hypogonadism following hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) monotherapy for low-to intermediate-risk prostate cancer. J Hematol Oncol. 2011; 4:12---20.
44. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA ANTE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA. Javier Maldonado Pijoan. CÁNCER DE PRÓSTATA: NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS Arch. Esp. Urol., 59, 10

## XII. ANEXOS.

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2016-2017	
Selección del tema		Septiembre
Búsqueda de referencias	2017	Octubre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Diciembre
Ejecución de las encuestas	2016- 2017	Enero-Mayo
Tabulación y análisis de la información		Mayo
Redacción del informe		Mayo
Revisión del informe	2017	Junio
Encuadernación		Junio
Presentación		Junio

XII.2. Instrumento de recolección de datos

NIVELES SÉRICOS DE TESTOSTERONA ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO DOCTOR HERIBERTO PIETER. SEPTIEMBRE, 2016- MAYO, 2017.

Form. No: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

1. Edad: \_\_\_\_\_ años.

2. Procedencia: Rural\_\_\_ Urbana\_\_\_

3. Estadio clínico del cáncer\_\_\_\_\_

4. Niveles de testosterona:        Antes de la radioterapia\_\_\_\_\_ ng/ml  
   Después de la radioterapia\_\_\_\_\_ ng/ml

### XII.3. Costos y recursos

1. Humano			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 2 asesores (1 metodológico y 1 clínico)</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Core i7 3.9 GHZ; 16 GB RAM; 1 TB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 3540			
Software: Microsoft Windows 10 Microsoft Office 365			
Servicio de internet CLARO			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias)	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
<b>Total</b>			<b>\$11,840.00</b>

\* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

## XII.4. Evaluación

Sustentante:

---

José Luis López Batista

Asesores:

---

Dr. Bolívar Rodríguez (clínico)

---

Rubén Darío Pimentel (metodológico)

Jurado:

---

---

---

Autoridades:

---

Dr. Eduardo García  
Director Escuela de Medicina

---

Dr. José Asilis Záiter  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_