

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU)
Unidad de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu
Residencia de Radioterapia Oncológica

MANEJO RADIOTERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA RIESGO INTERMEDIO Y ALTO:
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS CON RADIOTERAPIA
CONFORMADA TRIDIMENSIONAL (3DCRT) Y RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)
EN LA UNIDAD DE RADIOTERAPIA-RADIOCIRUGÍA DE LA CLÍNICA ABREU, DISTRITO NACIONAL.
2011-2012.

Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA



Sustentante:

Dra. Isabel Reyes Guerrero

Asesores:

Dr. Rubén Darío Pimentel

Dr. Luis E. Moreno Sánchez

Los conceptos emitidos en la presente tesis de postgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2013

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	11
I.1. Antecedentes.....	12
I.2. Justificación.....	14
II. Planteamiento del problema.....	16
III. Objetivos.....	18
III.1. General.....	18
III.2. Específicos.....	18
IV. Marco teórico.....	19
IV.1. Aspectos históricos sobre el cáncer de próstata.....	19
IV.2. Epidemiología.....	23
IV.3. Etiología.....	24
IV.3.1. Factores potenciales de riesgo para cáncer de próstata.....	24
IV.4. Prevención.....	25
IV.5. Detección temprana.....	27
IV.5.1. Recomendaciones de cribado.....	30
IV.6. Patología y vías de diseminación.....	31
IV.6.1. Anatomía.....	31
IV.6.2. Histología.....	34
IV.6.3. Patología del cáncer próstata.....	34
IV.6.3.1. Neoplasia intraepitelial prostática.....	34
IV.6.3.2. Apariencia histológica.....	35
IV.6.3.3. Variantes morfológicas.....	36
IV.6.3.4. Sistema de gradación.....	37
IV.6.3.5. Estadificación patológica.....	38
IV.6.3.6. Histología pos irradiación.....	43

IV.6.3.7. Efectos de la deprivación androgénica.....	44
IV.6.4. Características biológicas.....	44
IV.6.4.1. Biología molecular.....	44
IV.6.4.2. Factores predictivos.....	45
IV.6.4.2.1. Resultados patológicos.....	45
IV.6.4.2.1.1. Extensión extraprostática.....	46
IV.6.4.2.1.2. Invasión a vesículas seminales.....	47
IV.6.4.2.1.3. Compromiso ganglionar.....	48
IV.6.4.2.2. Resultados clínicos.....	48
IV.6.4.2.2.1. Factores relacionados al paciente.....	49
IV.6.4.2.2.2. Estadio tumoral.....	51
IV.6.4.2.2.3. Márgenes quirúrgicos.....	51
IV.6.4.2.2.4. Compromiso ganglionar.....	53
IV.6.4.2.2.5. Grado tumoral.....	53
IV.6.4.2.2.6. Fallo del PSA luego de la terapia local.....	54
VI.6.4.2.2.7. Modelos predictivos.....	56
IV.7. Antígeno prostático específico.....	57
IV.7.1. PSA edad-raza específico.....	58
IV.7.2. Densidad de PSA.....	59
IV.7.3. Velocidad del PSA.....	59
IV.7.4. Tiempo de duplicación del PSA.....	61
IV.8. Efectos de la radiación en la próstata y el tejido normal circundante.....	62
IV.9. Manifestaciones clínicas, evaluación del paciente y estadiaje.....	66
IV.9.1. Signos y síntomas clínicos.....	66
IV.9.2. Historia clínica y examen físico.....	68
IV.9.3. Estadiaje.....	68
IV.9.3.1. Clasificación TNM de la AJCC.....	68
IV.9.4. Imágenes diagnósticas.....	69
IV.9.4.1. Ultrasonografía.....	69
IV.9.4.2. Tomografía computarizada.....	70
IV.9.4.3. Resonancia magnética.....	71

IV.9.4.4. Gammagrafía ósea.....	72
IV.9.4.5. Imagen de anticuerpo monoclonal.....	72
IV.9.4.6. Tomografía por emisión de positrones.....	73
IV.9.5. Pruebas de laboratorio.....	73
IV.9.5.1. Antígeno prostático específico.....	73
IV.9.5.2. Fosfatasa alcalina.....	74
IV.9.6. Exámenes de estadificación.....	74
IV.10. Tratamiento.....	75
IV.10.1. Principios generales.....	75
IV.10.2. Cáncer de próstata localizado.....	78
IV.10.2.1. Manejo expectante.....	78
IV.10.2.2. Vigilancia activa.....	79
IV.10.2.3. Prostatectomía radical.....	80
IV.10.2.4. Radioterapia externa o teleterapia.....	82
IV.10.2.4.1. Técnicas 3D-CRT e IMRT.....	83
IV.10.2.4.2. Recaída bioquímica.....	84
IV.10.2.4.3. Escalada de dosis.....	85
IV.10.2.4.4. Hipofraccionamiento y tiempo de duración del tratamiento	85
IV.10.2.4.5. Radioterapia adyuvante Vs. radioterapia de rescate.....	88
IV.10.2.4.6. Dosis, fraccionamiento y energía del haz de radiación.....	89
IV.10.2.4.7. Radioterapia pélvica nodal profiláctica.....	90
IV.10.2.4.8. Formulas de Roach.....	91
IV.10.2.4.9. La formula de Yale.....	91
IV.10.2.4.10. Fenómeno de rebote del PSA.....	91
IV.10.2.4.11. Complicaciones.....	92
IV.10.2.4.12. Inmovilización, simulación y tomografía computarizada.	97
IV.10.2.4.13. Contorneo del volumen blanco y de los tejidos normales	98
IV.10.2.4.14. Movimiento del órgano y deliberación del tratamiento....	99
IV.10.2.5. Radioterapia con partículas pesadas.....	100
IV.10.2.5.1. Protonterapia.....	100
IV.10.2.5.1.1. Radiobiología y segundas neoplasias malignas.....	101

IV.10.2.5.1.2. Aplicaciones futuras.....	102
IV.10.2.6. Radioterapia estereotáctica corporal en cáncer de próstata confinado al órgano.....	102
IV.10.2.7. Braquiterapia.....	103
IV.10.2.7.1. Selección de los pacientes.....	103
IV.10.2.7.2. Tipos de implantes empleados.....	105
IV.10.2.7.3. Procedimiento y técnica de la braquiterapia.....	107
IV.10.2.7.3.1. Estudio del volumen prostático.....	107
IV.10.2.7.3.2. Planificación dosimétrica.....	107
IV.10.2.7.3.3. Colocación del implante.....	107
IV.10.2.7.3.4. Controles periódicos.....	108
IV.10.2.7.3.5. Complicaciones de la braquiterapia.....	108
IV.10.3. Manejo del cáncer de próstata metastásico.....	109
IV.10.3.1. Terapia hormonal.....	109
IV.10.3.2. Quimioterapia.....	111
IV.10.3.3. Radioterapia externa.....	111
IV.10.3.4. Radioterapia sistémica.....	112
IV.10.3.5. Bifosfonatos.....	112
V. Hipótesis.....	114
VI. Operacionalización de las variables.....	115
VII. Material y métodos.....	117
VII.1. Tipo de estudio.....	117
VII.2. Área de estudio.....	117
VII.3. Universo.....	118
VII.4. Muestra.....	118
VII.5. Criterios.....	118
VII.5.1. De inclusión.....	118
VII.5.2. De exclusión.....	119
VII.6. Instrumento de recolección de datos.....	119
VII.7. Procedimiento.....	119
VII.8. Tabulación.....	120

VII.9. Análisis.....	120
VII.10. Aspectos éticos.....	120
VII.11. Consentimiento informado.....	120
VIII. Resultados.....	123
IX. Discusión.....	143
X. Conclusión.....	147
XI. Recomendaciones.....	148
XII. Referencias.....	149
XIII. Anexos.....	159
XIII.1. Instrumento de recolección de datos.....	159
XIII.1.1. Parte I.....	159
XIII.1.2. Parte 2.....	160
XIII.2. Cronograma.....	161
XIII.3. Costos y recursos.....	162
XIV.4. Evaluación.....	163

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar este arduo trabajo de tesis doctoral, es inevitable el agradecer a quien se lo merece. Primero que nada debo darle gracias a Dios por haberme dado la fuerza para realizar y culminar este trabajo que es tan importante para mí.

También debo agradecer a mis padres, porque sin ellos la carga sería más pesada; a mi hija Amanda por comprender todas las horas de ausencia, pues a pesar de ser una niña de nueve años, pudo comprender que era algo que debía realizar; a mi tía Elsitita quien cuidaba de mi hija como si fuera suya en mis momentos de ausencia; a Alejandro, quien estuvo ahí pacientemente sin importar estados de ánimo o humor que presentaba en diferentes etapas de la realización de esta tesis.

Debo agradecer de manera especial a mis asesores, el Dr. Luis Moreno y el Dr. Rubén Darío Pimentel, por sus aportes tan importantes en esta tesis; al igual que al Dr. Víctor Moreno, quien es el coordinador de la residencia de Oncología Radioterápica de la Clínica Abreu, de quien también recibí consejos durante el desarrollo de este trabajo.

Otra persona que no puedo dejar de mencionar es el enfermero Edward, quien sin importar horarios, le solicitaba los expedientes de los pacientes y con gusto siempre los buscaba y, hasta que no terminaba no paraba de buscar; por su disposición y paciencia le agradezco en gran manera.

Isabel Reyes Guerrero.

DEDICATORIAS

Este trabajo está dedicado a todas la personas que padecen de cáncer sin importar cual sea el origen biológico del cáncer que presenten, pues ellos son el objetivo de mi esfuerzo.

También se lo dedico a mi hija Amanda por ser una fuente de inspiración constante desde el momento en que supe que existías en mi vientre y ser la luz de mis ojos desde tu nacimiento hasta siempre. Gracias por entender todas las horas que he tenido que dedicar a mis estudios y que no las he compartido jugando contigo, por ser la fuerza de empuje que me ayuda a seguir cada día adelante. Gracias por existir.

Isabel Reyes Guerrero.

RESUMEN

Propósito: La comparación de los efectos secundarios observados con radioterapia conformada tridimensional (3DCRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, mediante una recolección retrospectiva de datos, que consiste en 92 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo, tratados en un acelerador lineal Clinac 21iX, con haces de fotones de 6 MV, por las técnicas 3D e IMRT o una combinación de ambas técnicas, a dosis / fracción de 180 cGy / día y / o 200 cGy / día, en la unidad de Radioterapia-Radiocirugía de la clínica Abreu del Distrito Nacional, durante el periodo 2011-2012. Las dosis limitantes de los órganos a riesgo fueron, para recto V60 Gy < 40 %, para vejiga V55 Gy < 40 %, para bulbo peniano < 50 Gy.

Resultados: La toxicidad genitourinaria (GU) se presentó en 70 / 92 casos. Un 76 % de todos los casos tratados con IMRT presentaron toxicidad GU, mientras que un 80 % de todos los casos tratados por técnica 3D presentaron esta toxicidad. Fueron un total de 21 / 92 pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal (GI). De los pacientes tratados por técnica IMRT un 20 % presentó toxicidad GI, mientras que un 28.6 % de todos los pacientes tratados por técnica 3D presentaron la misma. Hubo 22 / 92 casos en los que no se presentó sintomatología alguna, siendo un 53.3 % de estos casos pacientes tratados por técnica IMRT.

Conclusión: Estos datos demuestran que el tratamiento radioterapéutico para cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo se ve beneficiado por la técnica IMRT disminuyendo así, tanto la toxicidad genitourinaria como gastrointestinal de acuerdo al volumen de pacientes tratados por esta técnica.

ABSTRACT

Purpose: To perform a comparison of side effects seen with three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) used in intermediate and high risk prostate cancer patients.

Material and Methods: A descriptive, cross-sectional study, using a retrospective data collection, which consists of 92 patients diagnosed with intermediate risk and high risk prostate cancer, treated in a Clinac 21iX linear accelerator with 6 MV photon beams, 3D and IMRT techniques or a combination of both techniques, dose / fraction of 180 cGy / day and / or 200 cGy / day, in the Radiotherapy-Radiosurgery Unit on Clínica Abreu, Distrito Nacional during the period 2011-2012. The dose constraints of the organs at risk were, rectum V60 Gy < 40 %, bladder V55 Gy < 40 %, penile bulb < 50 Gy.

Results: genitourinary (GU) toxicity occurred in 70 / 92 cases. Seventy six percent of all cases treated with IMRT had GU toxicity, while 80 % of 3D CRT cases presented this toxicity. There were a total of 21 / 92 patients who had GI toxicity. Twenty percent of the patients treated by IMRT presented gastrointestinal (GI) toxicity, while 28.6% of 3D CRT cases presented GI toxicity. Were 22 / 92 cases in which did not show any symptoms, with 53.3 % of patients were treated by IMRT.

Conclusion: These data demonstrate that radiotherapy treatment for intermediate risk and high risk prostate cancer is benefited by IMRT thus reducing both the genitourinary and gastrointestinal toxicity according to the volume of patients treated by this technique.

I. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 100 años la prevalencia de cáncer de próstata ha aumentado dramáticamente. Rara vez diagnosticado o reconocido en el siglo XIX, es actualmente el cáncer más frecuente en el hombre, exceptuando el cáncer de piel. Hay varios hechos que explican este cambio. La expectativa de vida en el siglo XIX era de menos de cincuenta años comparada con la de 75 años hoy día. La incidencia más alta del cáncer de próstata se encuentra entre los 60 y los 80 años, de manera que antes de 1940 la mayoría de los hombres no vivían el tiempo suficiente para desarrollar la enfermedad. También, ha habido un marcado aumento en la detección temprana del cáncer de la próstata debido al uso de la biopsia preoperatoria, al advenimiento del antígeno protático específico y a la mejoría de los niveles de atención médica en la población general. Hoy día la mortalidad por esta enfermedad en países desarrollados ha disminuido debido a este diagnóstico temprano. En la actualidad, nuestro país no cuenta con un programa de detección temprana per se, aunque han habido ensayos sobre la realización del mismo.

Múltiples factores de riesgo han sido asociados al cáncer de próstata; la edad es el principal factor de riesgo.

Dependiendo de la etapa en la que se encuentre el cáncer de próstata, este puede tratarse de distintas maneras, siendo la radioterapia, junto con la hormonoterapia, la elección primaria en pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo.

Dentro del manejo radioterapéutico, existen distintas técnicas que se pueden utilizar como son, la Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT, por sus siglas en inglés) y la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT, por sus siglas en inglés), las cuales, en el Departamento de Radioterapia y Radiocirugía de la Clínica Abreu, son las que principalmente se utilizan.

Dependiendo de qué técnica de radioterapia se utilice, hay mayor o menor protección (contra la irradiación) de los órganos a riesgo (alrededor de la próstata). Debido a esto y otros múltiples factores, podemos ver los efectos adversos del tratamiento.

El presente trabajo de investigación tiene la finalidad de exponer el manejo radioterapéutico del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo, y en base a esto, poder identificar cuáles son los efectos adversos que se ven comúnmente en estos pacientes.

I.1. Antecedentes

Tanto a nivel mundial como nacional, los casos de cáncer de próstata se han incrementado por el aumento de la expectativa de vida de la población.

El cáncer de próstata rara vez es diagnosticado en menores de 40 años, pero a partir de esta, su incidencia aumenta rápidamente.¹

A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres (899,000 nuevos casos al año, 13,6% del total). Aproximadamente el 75 por ciento de los casos se registran en países desarrollados. Las tasas de incidencia más altas se observan en Australia / Nueva Zelanda (104,2 por 100,000), Europa y Norteamérica, debido al uso del PSA, y a la subsecuente biopsia de próstata, utilizada ampliamente en dichas regiones. Las tasas de incidencia son relativamente altas en algunas regiones en desarrollo como el Caribe, América del Sur y África. La incidencia más baja se observa en Asia (4,1 por 100,000).²

La mortalidad por cáncer de próstata en los Estados Unidos presenta una disminución gradual y sostenida de aproximadamente 30 por ciento; esta tendencia se observó poco después de la introducción de la prueba del PSA a fines de la década de 1980; existe evidencia, que el tamizaje con el PSA ha cumplido un rol importante en este sentido. El Estudio Europeo Randomizado de Tamizaje del Cáncer de Próstata ha demostrado una reducción relativa del 20 por ciento de las muertes producidas por cáncer de próstata en aquellos que fueron tamizados comparados a los que no lo fueron a 9 años.³

El cáncer de próstata, dependiendo de su estadio o clasificación por el riesgo de recaída, se puede tratar con prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia intersticial y hormonoterapia. En los casos de muy bajo riesgo se le podría dar la opción de la vigilancia activa o como última opción, un manejo expectante.

Debido a la cantidad de tratamientos utilizados en el cáncer de próstata, es imprescindible explicarle de forma detallada cada uno de estos tratamientos, incluyendo las ventajas y desventajas.

Existen numerosos estudios donde se comparan los resultados de cada una de estas modalidades terapéuticas, como, en el año 1998, *Antony V. D'Amico y col.* realizaron un estudio retrospectivo de cohorte comparando los resultados bioquímicos luego de la prostatectomía radical, braquiterapia intersticial y radioterapia externa en el Hospital Universitario de Pensilvania, Filadelfia, y radioterapia externa, en el *Joint Center for Radiation Therapy*, en cáncer de próstata clínicamente localizado. Un total de 1872 hombres fueron tratados entre enero de 1989 y octubre de 1997. Este estudio concluye diciendo que el resultado bioquímico para los pacientes de bajo riesgo fue similar, mientras que, en riesgo intermedio y alto riesgo fueron mejor los resultados de la prostatectomía radical y de la radioterapia en comparación con los resultados de la braquiterapia intersticial.⁴

Dado que el comportamiento clínico del cáncer de próstata podría oscilar entre indolente a muy agresivo, valoración pronóstica es importante para predecir la evolución y la selección del tratamiento. *D'Amico et. al* describe una agrupación de riesgos basado en el PSA pretratamiento, el grado de Gleason y el estadio clínico. Una categoría ligeramente modificada del grupo de riesgo ha sido adoptada por la *National Comprehensive Center Network (NCCN)* y se utiliza para informar sobre los resultados y para ayudar en la toma de decisión de tratamiento. La mayoría de las series institucionales y otras series grandes ahora reportan los resultados por grupos de estratificación del riesgo.^{5,6}

Para evaluar los resultados del tratamiento, es necesario el estudio del PSA. En la evaluación de los resultados pos RT, *Landmann y Hunig* fueron los primeros en llamar la atención sobre esta asociación, que fue confirmada por el análisis estadístico detallado de las poblaciones de estudio más grandes.^{6,7} Por otra parte, la importancia pronóstica del PSA no se limita a los pacientes tratados con RT, porque observaciones similares aparecen en los informes quirúrgicos.⁶

La terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en ingles), que consiste en una supresión hormonal combinada de la hormona liberadora de la

hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en ingles) y un antiandrógeno, ha sido evaluada como un complemento de la radioterapia de haz externo (EBRT, por sus siglas en ingles) de dosis estándar como una estrategia alternativa para mejorar los resultados en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo. Los ensayos de apoyo, aunque heterogéneos en sus criterios de selección de pacientes y los volúmenes de tratamiento de radiación, por lo general demuestran estadísticamente y clínicamente mejoras significativas en el control local y la sobrevida libre de enfermedad (DFS, por sus siglas en ingles), con mejoras inconsistentes en la supervivencia global. La evidencia en apoyo de la supresión androgénica es más concreta en pacientes con enfermedad de alto riesgo. A partir de la década de 1980, las organizaciones de investigación en los EE.UU. (incluyendo el *Radiation Therapy Oncology Group [RTOG, por sus siglas en ingles]*) y Europa pusieron en marcha una serie de ensayos para los que concretan los datos de seguimiento ya están disponibles, y que han evaluado de forma sistemática la eficacia, oportunidad y duración de la terapia de supresión androgénica.⁶

Existen distintas técnicas utilizadas en el tratamiento de radioterapia de haz externo, dos de la cuales, técnica 3D-CRT y la IMRT son las que se utilizan en el servicio de radioterapia de la Clínica Abreu.

En el año 2008, *Zelevsky y col.* publicó un estudio sobre la incidencia de toxicidad rectal después de la radioterapia conformada tridimensional y la radioterapia de intensidad modulada en cáncer de próstata localizado. El mismo, fue realizado de manera retrospectiva en el que se analizaron pacientes con cáncer de próstata T1-T3 tratados en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* entre los años 1988 y 2000. En este estudio, las toxicidades tardías fueron inusuales sin importar la deliberación de altas dosis de radiación. Las altas dosis se asociaron a un aumento de las toxicidades grado 2 a nivel genitourinario y gastrointestinal, pero el riesgo de proctitis fue significativamente reducido con IMRT, las toxicidades agudas fueron precursoras de toxicidades tardías en estos pacientes.^{6,8}

I.2. Justificación

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más común en los hombres, después del cáncer de piel (éste último, el más frecuente tanto en hombres como mujeres), y es la segunda causa de muerte relacionada a cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón.

Debido a que en la actualidad tiene una alta tasa de incidencia y mortalidad a nivel mundial no cabe duda que el cáncer de próstata y su tratamiento son un importante problema de salud.

Entre otros, la radioterapia es uno de los tratamientos más importantes para la cura de esta enfermedad y, en pacientes metastásicos, para la eliminación del dolor.

Además de los atributos que posee la radioterapia, conocemos que esta puede causar algunos efectos secundarios durante el periodo de tratamiento, los cuales ocurren de manera aleatoria en estos pacientes, por lo que se busca identificar cuales efectos adversos se presentan con más frecuencia en los pacientes incluidos en el estudio y si estos son más frecuentes al utilizar una técnica u otra; todo esto, con el propósito de tomarlas en cuenta a la hora de optar por una técnica de tratamiento u otra.

Una vez analizados y confirmados los resultados, este trabajo de investigación podrá tomarse como referencia para realizar un protocolo radioterapéutico del cáncer de próstata en República Dominicana debido que hasta el momento no existe alguno. También estos datos pueden servir de aporte en la caracterización o comportamiento del cáncer de próstata en los dominicanos, ya que tampoco existe un estudio referente a esto.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un crecimiento anormal y descontrolado de las células. El mismo puede aparecer prácticamente en cualquier parte del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.

En la actualidad, el cáncer se considera una epidemia a nivel mundial. En el hombre, el cáncer de próstata es la malignidad más común después del cáncer de piel no melanoma.

Para el año 2010, se reportaron 298 casos de diagnóstico de cáncer de próstata en el Instituto Dr. Heriberto Pieter (IODHP), llegando a ser un 33 por ciento de todos los cánceres diagnosticados en hombres en este centro de referencia, siendo estas estadísticas del año 2010 las últimas reportadas.

Según las estadísticas de la Sociedad Dominicana de Urología, uno de cada diez hombres sufrirá de cáncer de próstata.

La zona periférica de la próstata es donde se producen alrededor del 75 por ciento de las malignidades de la próstata.

Múltiples factores, relacionados con el huésped y el ambiente, se encuentran asociados con el cáncer de próstata, pero, aun no se conoce la causa exacta que inicia el proceso de carcinogénesis en estas células.

Ya que el cáncer de próstata es un tumor maligno dependiente de andrógenos, el mismo, se puede diagnosticar en etapas muy tempranas en donde aun no ha provocado sintomatología alguna, debido a su crecimiento lento.

Existen múltiples modalidades terapéuticas para el cáncer de próstata, las cuales, dependiendo de su etapa clínica, se pueden utilizar.

En esta ocasión, nos concentraremos en profundizar sobre el manejo radioterapéutico del cáncer de próstata, el cual, se puede aplicar en cualquier etapa del mismo, todo va a depender de las comorbilidades que presente ese paciente, de la edad, de los riesgos/beneficios, entre otras.

La radioterapia se basa en la aplicación de radiaciones ionizantes con una finalidad terapéutica. La misma se utiliza en el tratamiento del cáncer así como de otras patologías benignas.

En la radioterapia para cáncer de próstata, el órgano blanco a tratar es la próstata. Durante ese periodo de tratamiento los pacientes podrían presentar ciertos efectos secundarios, los cuales no todos los pacientes presentan, pero, en los que si se presenta, la sintomatología generalmente desaparece después de dos semanas a un mes.

En el tratamiento radioterapéutico para cáncer de próstata se pueden utilizar varias técnicas de tratamiento, como son, la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), entre otras.

En base a esto, surgen las siguientes interrogantes:

¿Cuál es el manejo radioterapéutico que se debe utilizar en el cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo?

Conociendo esto, ¿Cuales son los efectos secundarios que se podrían presentar dependiendo de la técnica utilizada?

¿Cómo podemos evitar al máximo la presentación de estos efectos secundarios?

III. OBJETIVOS

IV.1. Generales:

- Identificar el manejo radioterapéutico del cáncer de próstata Intermedio y Alto Riesgo registrado el Departamento de Radioterapia de la Clínica Abreu (Santo Domingo, Rep. Dom.).
- Determinar mediante un análisis comparativo cuales son los efectos secundarios observados en pacientes tratados con las técnicas de Radioterapia Conformada 3D (3D CRT) y la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) durante el periodo 2011-2012.

IV.2. Específicos:

- Caracterizar los pacientes con cáncer de próstata según: edad, PSA, puntuación de Gleason, grupo de riesgo, dosis, técnica utilizada y grado de toxicidad urinaria y gastrointestinal.
- Identificar el grado de toxicidad urinaria y gastrointestinal más común y los factores relacionados a su causa.
- Identificar el grupo de riesgo más comúnmente tratado en el departamento de Radioterapia de la Clínica Abreu.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Aspectos históricos del cáncer de próstata

La historia del cáncer de próstata se remonta a unos doscientos años atrás. Se reportaron casos esporádicos de esta enfermedad en 1817 cuando *Langstaff* describió lo que se conocía como tumores fungantes, que frecuentemente eran realmente metástasis.⁹ El examen histológico no era todavía de uso clínico, de manera que el diagnóstico se hacía en esa época por la apariencia macroscópica durante el momento de la autopsia. *Beling* de Alemania describió detalladamente un caso de un cáncer de próstata en un militar de 52 años quien murió de pioderofrosis bilateral debida a obstrucción ureteral por una masa pélvica infiltrante que se originaba en la próstata.¹⁰ El cirujano francés *Tanchou* observó que solo 5 de 9,118 muertes por cáncer en la década entre 1830 y 1840 en París y sus vecindades se debían al cáncer de la próstata.³ *Walshe* publicó un libro en 1846 en el cual se decía que esta era una enfermedad rara, citando ocho casos que se habían acumulado en la literatura mundial.¹² En 1849 *Brodie*, un ex presidente del Colegio Real de Cirujanos, describió dos casos de cáncer de próstata.¹³ Uno de estos hombres se presentó con dolor tipo ciático y el otro con dolor lumbar y paraplegia. En ambos casos la próstata era pétrea a la palpación pero en esa época no se pudo confirmar el diagnóstico con una biopsia.

El primer caso de cáncer de próstata establecido con examen histológico se reportó en 1853 por *Adams*, un cirujano del Hospital de Londres, quien lo reportó a la Asociación Real Médica y Quirúrgica de Londres.¹⁴ Se trataba de un hombre de 59 años con un tumor escirroso de la glándula prostática con afección de los ganglios pélvicos quien murió tres años después de la presentación de sus síntomas y *Adams* afirmó que se trataba de una enfermedad muy rara y un patólogo experto lo confirmó con examen histológico en el momento de la autopsia.¹⁵

En los próximos cuarenta años se reportaron sólo casos ocasionales de cáncer de próstata. En 1893 *Whitney* de Massachusetts revisó la literatura mundial encontrando solo 50 casos reportados¹⁶ y unos años después *Wolff* describió 67 casos recolectados de la literatura germánica, inglesa y francesa.¹⁷ Sin duda esta enfermedad permaneció sin ser reconocida hasta el comienzo del siglo pasado, cuando la prostatectomía

practicada para la uropatía obstructiva por crecimiento prostático se hizo un procedimiento de rutina y se examinaron las piezas con histología. Antes de este tiempo, no se diferenciaba entre hiperplasia benigna y el cáncer de la próstata como causas de obstrucción prostática. En 1898 *Albarrán y Halle* hicieron un estudio histológico de 100 próstatas grandes e identificaron cambios malignos en 14,¹⁸ mientras que *Freyer* reportó cáncer en 1 de 10 piezas de prostatectomía.^{15,19}

En 1896 *Harrison* afirmó que el cáncer progresivo de la próstata imitando algunas características de la hipertrofia era mucho más común de lo que se creía.²⁰ Él creía que ni la castración ni la vasectomía eran de ningún beneficio en su tratamiento. Él efectuó una de las primeras operaciones para el tratamiento del cáncer de próstata en 1885, cuando enucleó una masa tumoral por vía perineal.²¹ En 1889 *Stein* reportó que en 1867 *Billroth* había efectuado la primera extirpación radical de una próstata cancerosa²² *Stein* también describió 3 casos de una prostatectomía completa que él había hecho para tratamiento de cáncer usando una vía combinada abdominoperineal. En 1898 *Fuller* hizo una prostatectomía completa con resección del cuello vesical con un abordaje abdominal.²³ Estos procedimientos no tuvieron mucho éxito porque probablemente la enfermedad estaba muy avanzada al momento de la cirugía.¹⁵

Young del Hospital de Johns Hopkins desarrolló la técnica para la prostatectomía radical perineal en 1905, cuando reportó sus primeros 4 casos.²⁴ Inicialmente la prostatectomía radical se hizo con fines paliativos pero después, con un diagnóstico más temprano y con el avance en los métodos de estadiaje de la enfermedad se hizo que se convirtiera en el tratamiento aceptado de preferencia, para la curación de la enfermedad. En 1931 la resección transuretral de la próstata se volvió disponible y se adoptó rápidamente como el mejor método para paliar el cáncer obstructivo. En 1947 *Millin* introdujo la prostatectomía radical retropúbica.²⁵ En 1983 *Walsh* modificó la técnica con la ligadura del complejo venoso dorsal y con la identificación y preservación de los paquetes neurovasculares que conservan la función eréctil.^{15,26}

En 1895 *Roentgen* descubrió los rayos X²⁷ y 3 años después *Curie* describió las propiedades del radium.²⁸ La radioterapia se usó inicialmente solamente para aliviar el dolor causado por las metástasis pélvicas óseas, ya que no tenía suficiente penetración para alcanzar la próstata.²⁹ En 1909 *Minet* de París colocó un tubo de radium en un

catéter para irradiar un caso de cáncer de próstata³⁰ y en 1913 *Pasteau* y *Degrais* reportaron una curación de tres años usando este método.³¹ Subsecuentemente *Desnos* implantó radio directamente dentro de la próstata por vía perineal³² lo que marcó los primeros pasos de lo que se conoce hoy día como braquiterapia, y *Bugbee* de New York implantó agujas de radio dentro de la próstata por vías perineal y suprapúbica.³³ Sin embargo después de 1941 el uso de la radioterapia perdió importancia con el descubrimiento de que la Ablación androgénica era efectiva en el tratamiento del cáncer de la próstata.³⁴ No volvió a ganar popularidad hasta los años 1950' s cuando se desarrollaron nuevos radioisótopos para inyección y cuando se desarrollaron la teleterapia con cobalto y las máquinas de aceleradores lineales. La génesis del concepto de la ablación de la testosterona para controlar el progreso de la enfermedad prostática se remonta tempranamente a los estudios de *John Hunter* y se derivó de sus estudios comparativos anatómicos de la anatomía de pájaros y otros animales.³⁵ Él extendió sus observaciones para demostrar una conexión directa de los testículos y los órganos sexuales secundarios al estudiar los efectos de la castración.¹⁵

En 1847 *Gruber* describió la atrofia de la próstata en un hombre de 65 años al que se le había hecho una castración en su juventud³⁶ y en 1859 *Bilharz* de Berlin notó la atrofia de los órganos genitales en dos eunucos de Etiopía.³⁷ Estas observaciones fueron confirmadas por el cirujano *Pelikan* de San Petersburgo, el cual en 1875 escribió un ensayo acerca de los Scoptsy, una pequeña secta religiosa rusa que practicaban la castración como un método de promover la abstinencia sexual en estos puritanos religiosos.³⁸ Él observó que las próstatas de los eunucos eran del tamaño de las de los niños y se hizo las preguntas acerca de que si esta evidencia hacia creer que la castración causaba desaparición o disminución del crecimiento de la próstata y de ser así si esto podría usarse como tratamiento de la obstrucción causada por la próstata.

En 1889 *Griffiths* de la Universidad de Cambridge estudió extensamente la glándula prostática en humanos y en los animales y los efectos de la castración sobre ella,³⁹ confirmando las observaciones de *Hunter*.^{15, 39}

En 1893 *White* un cirujano de Filadelfia escribió una tesis acerca de la próstata,⁴⁰ él se preguntaba si la extirpación de los testículos afectaría el sobrecrecimiento de la próstata en la misma manera que la extirpación de los ovarios disminuía el tamaño de

los fibromas uterinos. Se castraron unos perros y se les hizo autopsia y se encontró la atrofia de los elementos glandulares y de las fibras musculares y una disminución de 8 veces el peso de la próstata después de 72 días. Basado en estas observaciones *White* recomendaba la castración para el tratamiento de la obstrucción causada por la hipertrofia prostática. En ese entonces no se hacía distinción entre el crecimiento benigno y el cáncer. *Guyon* de Francia recomendó la vasectomía en vez de la castración y afirmaba que causaba buenos resultados en algunos pacientes.⁴¹ *Albarrán* y *Metz* recomendaban ligar los vasos del cordón espermático para causar atrofia testicular como alternativa a la castración.^{15, 42}

Comenzando en 1905 experimentos en animales establecieron la relación entre la glándula pituitaria y el testículo así como sus efectos sobre la próstata. En 1935 *Dening* de Yale reportó una disminución de cuatro veces el tamaño de la próstata en monos después de su castración pero afirmó que esto no tenía efectos sobre la hiperplasia benigna en humano.⁴³ En 1938 *Moore* y *McClellan* vieron que las inyecciones de estrógenos producían atrofia del epitelio prostático pero no tenía efecto sobre la hiperplasia fibromuscular en la hiperplasia prostática benigna.^{15, 44}

El mayor descubrimiento de los efectos dramáticos de la castración y de la administración de estrógenos sobre las células del cáncer de próstata fue hecho por *Huggins* de la Universidad de Chicago en 1941.⁴⁵ Este hallazgo hizo que él ganara el Premio Nobel. Él se interesó en las secreciones prostáticas y estableció un método experimental nuevo para el aislamiento de la próstata a largo plazo en perros, para medir las secreciones y cuantificar el efecto de varios cambios hormonales.⁴⁶ Ellos incluyeron la castración y la administración de estrógenos, que resultaron en el cese de las secreciones prostáticas y en atrofia celular. Estos hallazgos fueron revertidos con la administración de andrógenos. Estudios en perro viejos con crecimiento prostático demostraron que la castración o la administración de estrógenos causaban un encogimiento rápido de los tumores prostáticos caninos.⁴⁷ Él investigó luego el efecto de la castración en hombres con hiperplasia prostática benigna.⁴⁸ Se hizo una orquiectomía antes de una adenectomía prostática en 3 pacientes. *Huggins* observó que la atrofia no estaba presente 29 días después de la castración pero sí se presentaba después de 86 y 91 días. Curiosamente su segundo paciente tenía

evidencia clínica de cáncer de próstata con induración extensa pétreo en el lóbulo izquierdo y con metástasis pélvicas. Después de 86 días de haber sido castrado la induración en el lado izquierdo había disminuido y se pudo hacer una enucleación prostática. El examen histológico mostró atrofia epitelial sin evidencia visible de cáncer en la pieza. En 1941 *Huggins y Hodges*, efectuaron los clásicos estudios en 8 pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas para determinar los efectos de la castración y de la administración de estrógenos en la elevación de las fosfatasa ácida y alcalina⁴⁹ y se dieron cuenta de que la medición de la fosfatasa ácida daría un método para medir los efectos de la deprivación androgénica en las células de estos pacientes y concluyeron que la castración llevaba a una rápida disminución de la fosfatasa ácida.¹⁵

Interesantemente, 6 años antes en 1935 *Young*, quien había desarrollado la técnica de la prostatectomía perineal radical, había reportado en dos de sus pacientes a los que les había hecho castración la falta de mejoría clínica después de ella.⁵¹ Más o menos al mismo tiempo *Munger* de Lincoln, Nebraska reportó 11 hombres con cáncer de próstata avanzado a los que se les había irradiado los testículos al mismo tiempo que se les había hecho una resección transuretral paliativa, notando una sobrevida prolongada.^{15,50}

Durante los siguientes 50 años *Huggins* reportó más de 230 artículos científicos, la mayoría sobre los efectos hormonales en el cáncer de próstata. En 1966 él compartió el Premio Nobel en Fisiología y Medicina con *Rous*, quien había desarrollado el primer tumor sólido inducido viralmente en animales que se llamó el sarcoma de *Rous* en las gallinas. *Huggins y Scott* subsecuentemente demostraron que el retiro de los esteroides androgénicos extragonadales con la adrenalectomía bilateral disminuiría aún más los síntomas del cáncer de próstata en algunos casos después de que los efectos de la castración habían desaparecido.^{15, 51}

IV.2. Epidemiología

Excepto por el cáncer de piel (no melanoma), el cáncer de próstata es la malignidad más común en hombres y la segunda causa de muerte relacionada a cáncer después

del cáncer de pulmón. La tasas de mortalidad de cáncer de próstata en hombres Afroamericanos son las más altas a nivel mundial.⁵²

Se estima que para el 2013, en Estados Unidos 238,590 pacientes serán diagnosticados con cáncer de próstata, representando un 28 por ciento de todos los canceres en el hombre, y tendrá una tasa de mortalidad de 29,720 casos.⁵³

IV.3. Etiología

Múltiples informes describen diversos factores relacionados con el huésped y el ambiente que se encuentran asociados con el cáncer de próstata, pero todavía no se entiende cuales son los factores que directamente inician o promueven la carcinogénesis de próstata. Como se ha discutido por varios autores, la exposición prolongada de andrógenos - que es necesario para el desarrollo normal de la próstata y para el crecimiento y mantenimiento del cáncer -, la edad avanzada, raza / origen étnico y la historia familiar de cáncer de próstata son actualmente considerados como los factores de riesgo más probables. Otras asociaciones, como la dieta, el índice de masa corporal, el equilibrio de la energía, y la actividad física son cada vez más sospechosos.⁶

IV.3.1 Factores potenciales de riesgo para cáncer de próstata

- Edad avanzada
- Hiperplasia prostática benigna
- Dieta (ej., ingesta de grasa)
- Historia familiar de cáncer de próstata
- Precursores histológicos (ej., neoplasia intraepitelial prostática)
- Factores hormonales (ej., testosterona sérica)
- Exposición ocupacional (ej., cadmio)
- Raza u origen étnico (ej., raza negra)
- Comportamiento sexual (ej., múltiples parejas)
- Enfermedad de transmisión sexual (ej. Virus del herpes)

- Uso de tabaco (data inconclusa)
- Vasectomía⁶

IV.4. Prevención

El cáncer de próstata es un tumor dependiente de andrógenos con una latencia prolongada entre la transformación inicial maligna y la expresión clínica, las cuales son características bien definidas con esfuerzos de prevención de la enfermedad. La progresión desde su comienzo hasta un carcinoma invasivo a menudo toma décadas, permitiendo suficiente tiempo para poder intervenir. Las estrategias de quimioprevención que se utilizan en poblaciones diana de alto riesgo, particularmente en aquellas con lesiones premalignas (ej., PIN de alto grado), tiene el mayor potencial para identificar agentes prometedores en una manera eficiente de tiempo. Los resultados de estudios focalizados tales como este pueden luego ser confirmados en ensayos de gran escala aplicados a la población general.⁶ La habilidad de alterar el ambiente hormonal del huésped provee una excelente oportunidad para interrumpir el proceso de múltiples pasos que resulta en la expresión clínica de la enfermedad.^{1,6} Avances en nuestro entendimiento sobre el proceso de la carcinogénesis y la disponibilidad de los nuevos agentes quimiopreventivos, incluyendo aquellos que producen deprivación androgénica reversible, tienen el potencial de afectar favorablemente la morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata en el futuro previsible.⁶

Los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (ej., goserelina, leuprolide) reducen la hormona luteinizante y (secundariamente) los niveles de testosterona. El uso a largo plazo puede causar anemia, atrofia de los órganos reproductivos, disminución de la masa muscular, pérdida de la libido e inestabilidad vasomotora, lo cual limita la utilidad de estos agentes para quimioprevención en la población general. Los anti andrógenos no esteroideos (ej., flutamida, bicalutamida) se unen a los receptores androgénicos competitivamente en el tejido diana. Estos agentes son bien tolerados por la mayoría de los pacientes, a pesar de que pueden incluir efectos adversos entre los que se incluyen molestias gastrointestinales, ginecomastia e inestabilidad vasomotora.⁶

La 5 α -reductasa intracelular convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), la hormona responsable de la proliferación epitelial de la próstata. La DHT tiene una gran afinidad por los receptores androgénicos y es el principal agonista que conduce a la proliferación del epitelio prostático. Se han identificado tres isoformas de 5 α -reductasa con varios niveles en distintos tejidos. El tipo 1 es expresado en la hiperplasia prostática benigna, y su expresión es mucho mayor en el cáncer de próstata, especialmente en tumores de alto grado. La 5 α -reductasa tipo 2 esta disminuida en el PIN y en algunos canceres tempranos pero esta aumentada en el metastásico y el cáncer de próstata recurrente. El papel de la 5 α -reductasa tipo 3 esta poco definido. Los inhibidores competitivos de la 5 α -reductasa (ej., finasteride y dutasteride) suprimen la dihidrotestosterona intraprostatica a niveles de castración. El ensayo "The Prostate Cancer Prevention" (PCP) ⁵⁴ fue iniciado para probar la eficacia del finasteride como un agente quimiopreventivo en hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo. Este ensayo fase III aleatorizado en el que 18,882 hombres fueron elegidos (edad \geq 55 años, examen digital rectal normal [DRE] y niveles de PSA $<$ 3 ng/ml) para usar finasteride o el placebo por 7 años. Hubo una reducción del 25 por ciento en la prevalencia de cáncer de próstata en este período de 7 años del 30,6 por ciento en el grupo placebo a un 18,6 por ciento en el grupo de finasteride. Cabe destacar, sin embargo, que los tumores más agresivos, con una puntuación Gleason de 7 a 10, fueron más frecuentes en los pacientes que tomaron finasteride: el 37 por ciento de todos los tumores y 6,4 por ciento de todos los hombres en el grupo en el grupo con finasteride versus el 22 por ciento de todos los tumores y un 5,1 de todos los hombres en el brazo placebo. El aumento en la incidencia de canceres de alto grado observado en el ensayo PCP ha sido un tema de gran debate. Los investigadores han afirmado que el aumento se debe a un sesgo de detección relacionada con la reducción del volumen de tejido de la próstata y, por lo tanto, una mayor proporción de cáncer que a tejido benigno. Además, no hubo efectos de la dosis de finasteride sin aumento significativo en el peor de los canceres con dosis acumuladas más altas de la droga.⁶

El ensayo PCP no fue diseñado o potencializado para detectar diferencias en la sobrevida especifica de cáncer (CSS) o sobrevida general. La finasteride redujo los síntomas urinarios en comparación con el placebo, pero también hubo

significativamente más efectos secundarios adversos a nivel sexual. En el grupo de finasteride fueron más comunes la reducción del volumen de la eyaculación, disfunción eréctil, pérdida del libido, ginecomastia ($p < .001$), pero fueron menos frecuentes la urgencia urinaria, frecuencia, retención, infección del tracto urinario, prostatitis ($p < .001$).⁶

A diferencia del finasteride, que bloquea la 5α -reductasa tipo 2, dutasteride bloquea el tipo 1 y 2, sugiriendo ser más efectivo en la prevención del desarrollo de cáncer de próstata.⁶

IV.5. Detección temprana

Existen controversias considerables acerca del uso de programas de detección temprana para cáncer de próstata. Algunos argumentan que los esfuerzos para detección temprana son demasiado costosos y conllevarían al reconocimiento de un aumento en número de tumores clínicamente insignificantes, debido a que los estudios de autopsia demuestran una alta prevalencia de tumores incidentales en ancianos. Igualmente, un estudio de cáncer de próstata realizado en órganos de donantes encontró cáncer de próstata incidental en un tercio de los hombres de 60 a 69 años y en un 46 por ciento de los hombres mayores de 70 años.⁶

Una contribución adicional a los argumentos en contra la detección temprana de cáncer de próstata son la limitada sensibilidad y especificidad de la concentración sérica de PSA, tacto rectal y ecografía en el diagnóstico de cáncer. Aunque el DRE tiene una alta especificidad para el cáncer de próstata, tiene un perfil de baja sensibilidad y no se considera como una herramienta de detección eficaz de por sí. En series actuales, las pruebas de PSA con un umbral de 4,0 ng/ml tienen una sensibilidad de sólo aproximadamente el 20 por ciento. Aunque la sensibilidad de la prueba de PSA se puede mejorar mediante la reducción del valor de umbral para todos los hombres, esto comprometería la especificidad y aumentar la detección de los cánceres clínicamente insignificantes. Estrategias de detección temprana también han sido criticadas por mejoras exageradas en la supervivencia específica de cáncer relacionada con un sesgo de detección temprana. La sobredetección se produce

cuando los hombres se encuentran con la enfermedad que nunca ha quedado silente y ha contribuido sin morbilidad en su vida.⁶

La reciente publicación de los primeros resultados del estudio Randomizado Europeo de Cribado para el Cáncer de Próstata (ERSPC, por sus siglas en inglés)^{55,56} y del ensayo norteamericano PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)^{55,57} constituye uno de los sucesos más relevantes en la reciente historia de la urología.⁶

Los primeros resultados del estudio *ERSPC* (*European randomized study of screening for prostate cancer*)⁵⁷ publicado en *The New England Journal of Medicine* corroboran la eficacia del cribado del cáncer de próstata con el test del *PSA* en hombres con edades comprendidas entre 50 y 70 años. En el estudio se constata una reducción de la mortalidad cercana al 20 por ciento en el grupo de cribado frente al de control. Uno de los aspectos que más sorprende de la investigación es el punto de corte a partir del cual se indica la biopsia en base al resultado del test del *PSA*, que baja de 4 a 3 ng/ml.⁶

La reducción de la mortalidad viene acompañada de un aumento de la detección precoz del cáncer de próstata y de una disminución del número de muertes por enfermedad metastásica. Ahora bien, el cribado poblacional también supone un elevado porcentaje de sobrediagnósticos (cánceres que probablemente nunca darán síntomas), lo que puede derivar en pruebas y tratamientos innecesarios, a este respecto, quedaría por estudiar la relación coste-eficacia del *screening*.^{6,56}

El estudio de cribado estadounidense "*Prostate, Lung, Colon and Ovary*" (PLCO, por sus siglas en inglés), un gran estudio aleatorizado en el que se propuso determinar si el uso de pruebas de detección de determinados cánceres reduciría el riesgo de muerte de los cuatro tipos. Referente al cáncer de próstata se propuso identificar el impacto de la determinación anual del *PSA* y la *DRE* en la mortalidad por causa específica de cáncer. Los resultados mostraron que los hombres que se sometieron a una evaluación anual de *PSA* y la *DRE* tenían una incidencia 12 por ciento mayor de cáncer de próstata que los hombres en el grupo control, pero la misma tasa de muerte por la enfermedad.^{6,57}

El tratamiento excesivo se produce cuando una intervención no juega ningún papel en la extensión de la vida de un paciente o prevención de la morbilidad de la

enfermedad. El verdadero desafío para los médicos involucrados en el tratamiento de cáncer de próstata es la identificación de la enfermedad clínicamente significativa.⁶

La medición de la velocidad del PSA (PSAV, por sus siglas en inglés), definida como el cambio del PSA sérico con el tiempo, es otro método que toma en cuenta los cambios prostáticos que se producen durante el proceso de envejecimiento. En los hombres que desarrollan cáncer de próstata, un aumento exponencial de los valores de PSA comienza aproximadamente 5 años antes del diagnóstico se ha establecido, y la detección de un PSAV de 0.75 ng/ml/año o más parece ser un método sensible para distinguir aquellos hombres que no presentan enfermedad prostática o aquellos con hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, debido a la variabilidad interensayo, sólo un cambio de PSA superior a +7.5 por ciento puede considerarse significativo según *Kadmon y col.*^{6, 58}

Intentos adicionales para mejorar la exactitud de detección de los niveles de PSA se basan en la observación de que los niveles séricos de PSA dependen del volumen de cáncer, la diferenciación del tumor, y la cantidad de tejido benigno de la próstata. Para tener en cuenta la coexistencia de la hiperplasia benigna de próstata, el concepto de densidad de PSA (PSAD, por sus siglas en inglés) fue presentado por *Benson y col.*⁵⁹ El PSAD es el valor total de PSA sérico dividido por el volumen de la glándula prostática, como se determina por la ultrasonografía transrectal (TRUS) utilizando la fórmula del elipsoide prolato (volumen x longitud x anchura x altura x 0,52). El PSAD parece más útil para los pacientes con un nivel sérico total de PSA en el intervalo de 4 a 10 ng/ml, en particular cuando no existen anomalías prostáticas palpables. En este escenario se cree que con un PSAD ng/ml/cm³ de 0,15 o más se identifican mejor los hombres en quienes la biopsia prostática debe ser considerada. En otras investigaciones, sin embargo, la precisión diagnóstica no fue realizada por el PSAD en comparación con el uso de la concentración superior de PSA normal, definida como 4,0 ng/ml, como un punto de corte para detección temprana. Otro derivado de PSA, el PSA ajustado al volumen de la zona transicional (PSAT, por sus siglas en inglés) se introdujo como una evolución en el concepto PSAD para los hombres con un suero de PSA en el rango indeterminado (es decir, entre 4 y 10 ng/ml). El PSAT se calcula dividiendo el valor de PSA en suero por el volumen de la zona transición determinada

por TRUS y se basa en el razonamiento de que la hiperplasia prostática benigna resulta exclusivamente de la hiperplasia de la zona de transición.⁶

Debido a que la proporción de PSA en complejo con α 1-antiquimotripsina es mayor en pacientes con cáncer de próstata que en los hombres con enfermedad benigna de la próstata, la relación de PSA libre / total (es decir, el porcentaje libre) será menor en los hombres con cáncer de próstata y puede ayudar a discriminar entre condiciones benignas y malignas de la próstata. Aunque la relación de libre a PSA total se puede aplicar a cualquier nivel de PSA sérico, la realización de una determinación de PSA libre mejora la especificidad para la detección de cáncer de próstata cuando el intervalo de PSA total en el suero es de 3 a 10 ng/ml. Para determinar el punto de corte óptimo que puede justificar la biopsia prostática, fueron examinadas diversas proporciones de PSA libre/total por su asociación con el cáncer de próstata. Un estudio multicéntrico rendimiento clínico demostró que una relación de libre a total de PSA de menos de 7 por ciento fue altamente indicativa de cáncer mientras que una relación de PSA libre/total por encima de 25 por ciento se asoció raramente con tumores malignos. En asociación con los resultados de otro estudio, se ha sugerido un algoritmo de diagnóstico para la detección de cáncer de próstata en estadio temprano basado en el porcentaje de PSA libre. Sin embargo, deben llevarse a cabo estudios basados en grandes poblaciones y la utilidad del cribado del cáncer de próstata debe determinarse antes de la aplicación generalizada pueda ser recomendada.⁶

IV.5.1. Recomendaciones de cribado

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) previamente recomendó la prueba de PSA y el DRE anualmente en hombres mayores de 50 años de edad con una expectativa de vida de al menos 10 años. En 2009, tras la publicación de los resultados provisionales de los ensayos ERSPC y PLCO, la ACS ya no admite las pruebas de rutina para el cáncer de próstata. La ACS tiene soporte en los profesionales de la salud que discuten los posibles beneficios y limitaciones de la detección temprana con una oferta de prueba con exanimación de PSA anual y DRE iniciando a los 50 años en los hombres que tienen un riesgo promedio de cáncer de próstata con una expectativa de vida de más de 10 años. La Asociación Americana de

Urología (AUA, por sus siglas en inglés) recomienda realizar pruebas de PSA al inicio de los 50 años de edad en hombres bien informados que deseen realizar un diagnóstico temprano y mucho más temprano en aquellos hombres que presenten un alto riesgo de padecer cáncer de próstata (historia familiar positiva en un familiar de primer grado o raza Afro-Americana). Un valor de base de PSA a la edad de 40 por encima del valor de la mediana (0,6 a 0,7 ng/ml) puede identificarse en un grupo de hombres con un riesgo significativo de cáncer de próstata en el futuro. Basado en los hallazgos de los estudios PLCO y ERSPC, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE.UU. (USPSTF, por sus siglas en inglés) concluyó que en hombres menores de 75 años el beneficio del cribado para cáncer de próstata es incierto y el equilibrio entre los beneficios y los daños no se puede determinar. Para los hombres de 75 años o mayores hay certeza moderada de que los daños de la detección del cáncer de próstata son mayores que los beneficios.⁶

IV.6. Patológica y vías de diseminación

IV.6.1. Anatomía

La próstata es una estructura glandular que está limitada superiormente por la vejiga, inferiormente por el diafragma urogenital, anteriormente por la sínfisis del pubis, y posteriormente por el recto. Tiene el tamaño de una nuez en hombres jóvenes, la cual se va agrandando progresivamente con el paso del tiempo en hombres mayores de 40 años. La próstata es algo triangular, con el ápex inferior al diafragma urogenital y la base superior al cuello de la vejiga urinaria.⁶⁰ Ver imagen 1.

La próstata está compuesta por tres zonas: periférica, central y de transición. La zona periférica incluye aproximadamente el 70 por ciento del volumen prostático y es el lugar más común en que se desarrollan el PIN y el carcinoma. El DRE a menudo incluye una descripción de los lóbulos prostáticos basados en la palpación del surco medial, el cual divide la zona periférica en una mitad izquierda y una derecha. La zona central es un área en forma de cono que incluye la base de la próstata y abarca los conductos eyaculatorios; representa aproximadamente el 25 por ciento del volumen prostático. La zona de transición es el componente más pequeño de la próstata normal,

representando aproximadamente el 5% de la glándula, pero usualmente se agranda a medida de los años en el hombre debido a la hiperplasia prostática benigna y puede tender a empequeñecer el tejido prostático restante.⁶ Ver Imagen 2.

La cápsula prostática consiste en una capa interna de musculo liso y una cubierta externa de colágeno, con una variabilidad marcada de la cantidad relativa en cada una de las diferentes áreas. En el ápex, los elementos acinares son escasos y la capsula está mal definida. Como resultado, la capsula prostática no puede considerarse como una estructura anatómica bien definida con características constantes.⁶

La inervación de la próstata es proporcionada por paquetes neurovasculares pares a lo largo del borde posterolateral de la próstata. Los ganglios autónomos se agrupan cerca de los paquetes neurovasculares y los troncos de los nervios pequeños que surgen en este sitio penetran la capsula para formar una red extensa dentro de la glándula.⁶

La irrigación primaria de la próstata es proporcionada por la arteria iliaca interna, y el drenaje venoso es directamente en el plexo prostático, que finalmente desemboca en la vena iliaca interna. Esta ruta puede dar lugar a metástasis hematogena, más a menudo en lugares óseos.⁶

Imagen 1. Sección frontal de la pelvis masculina en ángulo recto a la membrana perineal

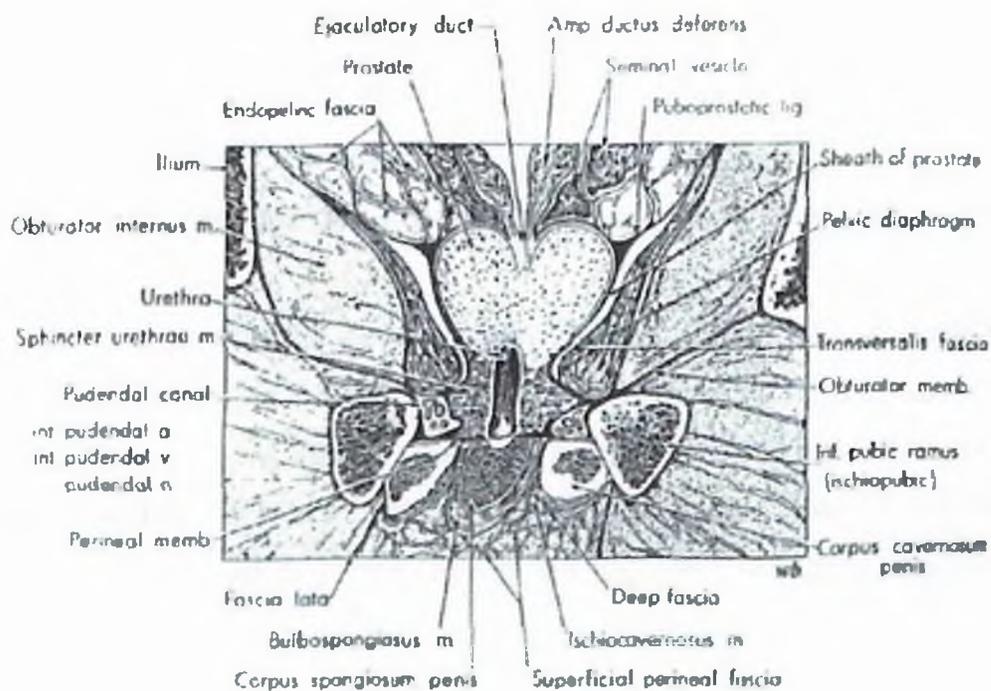
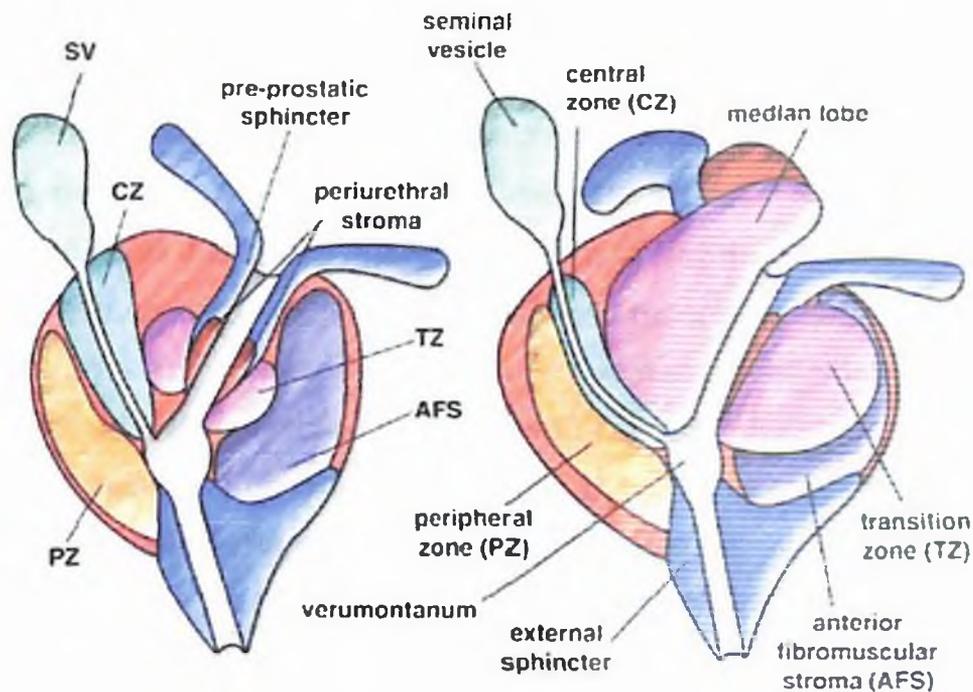


Imagen 2. Anatomía zonal de la próstata



El drenaje linfático de la próstata se origina en una red extensa intraprostática que se funde para formar un sistema subcapsular y en lo sucesivo se fusiona en una red linfática periprostática y los cuatro pedículos de los troncos de recolección: el ilíaco externo, hipogástrico (o ilíaco interno) y los pedículos posterior e inferior que terminan en los ganglios linfáticos de la iliaca externa (incluyendo el obturador), presacros y hipogástricos respectivamente.

Los linfáticos de las vesículas seminales se originan en las redes mucosa y muscular y dan lugar al plexo superficial que culmina en los ganglios linfáticos del sistema de la iliaca externa.

Series quirúrgicas modernas de disección extensa de linfáticos pélvicos reportan comúnmente un compromiso de los ganglios linfáticos en la fosa obturadora y en las regiones iliacas externa e interna. Estos lugares representan casi el 85 por ciento de las metástasis a nódulos linfáticos en el cáncer de próstata. Otro 15 por ciento de los ganglios afectados se pueden identificar en los lugares presacros, paravesiculares y pararectales.⁶

IV.6.2. Histología

El epitelio prostático consiste en tres tipos histológicos principales: células secretoras, basales y neuroendocrinas. A pesar de su baja actividad proliferativa de elementos epiteliales, las células secretoras producen PSA, fosfatasa acida prostática (PAP), mucina acida y otros productos de secreción. Las células basales forman una capa aplanada de células que superan la membrana basal en la periferia de las glándulas. Estas células poseen la más alta actividad proliferativa del epitelio prostático y se piensa que actúan como células madre o <<de reserva>> que repueblan la capa de células secretoras. Las células basales, selectivamente marcadas con anticuerpos para queratina de alto peso molecular (ej, 34βE12), son utilizadas para diferenciar procesos acinares benignos de Adenocarcinoma, el cual carece de la capa de células basales. Las células neuroendocrinas son el tipo de células epiteliales menos común no son identificadas a menudo en las secciones teñidas rutinariamente.⁶

Las vesículas seminales tienen una distribución anatómica variable, porciones de las cuales pueden ser encontradas ocasionalmente dentro de la capsula prostática donde estas pueden ser confundidas erróneamente con nódulo o induración prostática en la exanimación. Las células del componente epitelial presentan núcleos hiper cromáticos irregulares y grandes con cromatina gruesa y nucléolos prominentes que a menudo muestran anomalías nucleares.⁶

IV.6.3. Patología del cáncer de próstata

IV.6.3.1. Neoplasia intraepitelial prostática

Representa el final precanceroso putativo de la continuidad morfológica de la proliferación celular dentro de los conductos prostáticos y los acinos. El diagnóstico histológico requiere tanto de anomalías citológicas como arquitectónicas, y son consideradas lesiones atípicas las lesiones que presentan algunos, pero no todos los cambios. El PIN se designa como bajo o alto grado basado en el agrandamiento nuclear y nucleolar relativo. La continuidad que culmina en PIN de alto grado y el carcinoma invasor temprano sucesivo esta caracterizado por la interrupción de la capa de células basales, perdida de marcadores de diferenciación secretora, anormalidades nucleares

y nucleolares, potencial proliferativo aumentado y variación en el contenido del ADN (ej, aneuploidia). Virtualmente, todas las mediciones de anormalidad nuclear y fenotípica analizadas por imágenes basadas en computadoras revelan similitudes entre cáncer invasivo y el PIN, en contraste con el epitelio normal e hiperplásico. El reconocimiento de PIN debe servir como una indicación de una búsqueda exhaustiva para el cáncer invasivo debido a su estrecha relación.⁶

Ocasionalmente, las variantes micropapilares o cribiformes del PIN necesitan ser diferenciadas de un carcinoma ductal. Las glándulas de estos cánceres ductales están repletas o tienen demasiadas células atípicas que son negativos para los marcadores de células basales para ser consistentes con el PIN.⁶

IV.6.3.2. Apariencia histológica

La identificación a simple vista del cáncer de próstata puede ser difícil o imposible, y un diagnóstico definitivo requiere de exanimación microscópica. En piezas de prostatectomía radical (RP), el cáncer es multifocal, con predilección de la zona periférica. El foco tumoral debe ser de al menos a 5 mm en su mayor dimensión para ser manifiestamente evidente y se muestra blanco amarillento con consistencia pétreo causado por desmoplasia estromal o proceso inflamatorio.⁶

El criterio mínimo para establecer un diagnóstico de cáncer de próstata en material biopsiado son descritos por Algaba y colaboradores. Aproximadamente el 99% de las neoplasias malignas de la próstata son adenocarcinomas que tienen una apariencia microscópica que consiste en la proliferación de pequeños acinos con múltiples patrones. La evaluación de la proliferación de pequeños acinos de la próstata puede ser un reto diagnóstico, particularmente cuando el foco sospechoso es pequeño. El diagnóstico se basa en una combinación de los hallazgos arquitectónicos y citológicos que pueden ser mejoradas por estudios auxiliares, tales como inmunohistoquímica. Las características arquitectónicas incluyen contornos glandulares irregulares que se desvían de los contornos suavemente redondeados de las glándulas prostáticas normales. El hecho de que las glándulas suelen ser de forma regular es útil, ya que con frecuencia tumores malignos muestran una disposición irregular y fortuita. Tomando en cuenta las variaciones en tamaño de la glándula, también, pueden ser de valor la

comparación con glándulas prostáticas normales adyacentes. Las características citológicas atípicas, también, son importantes para el diagnóstico de cáncer, porque la ampliación nuclear y nucleolar se ve en la mayoría de las células y por lo tanto es sugestivo.⁶

La capa basal es fundamental en el diagnóstico de Adenocarcinoma, debido a que una capa de células basales intacta está presente en la periferia de las glándulas benignas pero, que carece por completo en el carcinoma. Sin embargo, los pequeños focos de adenocarcinoma agrupados alrededor de glándulas más grandes, que tienen una capa de células basales intacta, en ocasiones puede causar dificultad de diagnóstico, y puede ser útil emplear anticuerpos monoclonales en contra de queratinas de alto peso molecular (HMWK) para evaluar la capa basal. La α -metilacil-CoA racemasa (AAMCR) se expresa preferentemente en el cáncer de próstata y,⁶¹ el p63 es un marcador importante de células basales que ayuda en el diagnóstico inmunohistoquímica de cáncer de próstata.⁶²

Otras características auxiliares que pueden ayudar en el diagnóstico incluyen la mucina ácida en el lumen acinar, cristaloideos eosinófilos y la invasión microvascular. La inflamación debe ser señalada a la hora de evaluar una pequeña proliferación glandular, porque la atipia reactiva puede resultar o puede ser vista en el escenario de RT previa, infarto u otras condiciones.⁶

IV.6.3.3. Variantes morfológicas

Se han identificado algunas variantes morfológicas inusuales (ej, carcinoma mucinoso, conducto prostático, de células pequeñas y de células transicionales) del carcinoma prostático pero, representan menos del 10 por ciento de los casos. Estos tumores usualmente están asociados con adenocarcinoma acinar atípico y raramente se producen en forma pura.

Es importante reconocer las variantes especiales y para entender los criterios que los distinguen de imitadores benignos. Aunque los datos son limitados, el comportamiento clínico y el significado pronóstico de las variantes morfológicas pueden diferir del adenocarcinoma de próstata típico.⁶

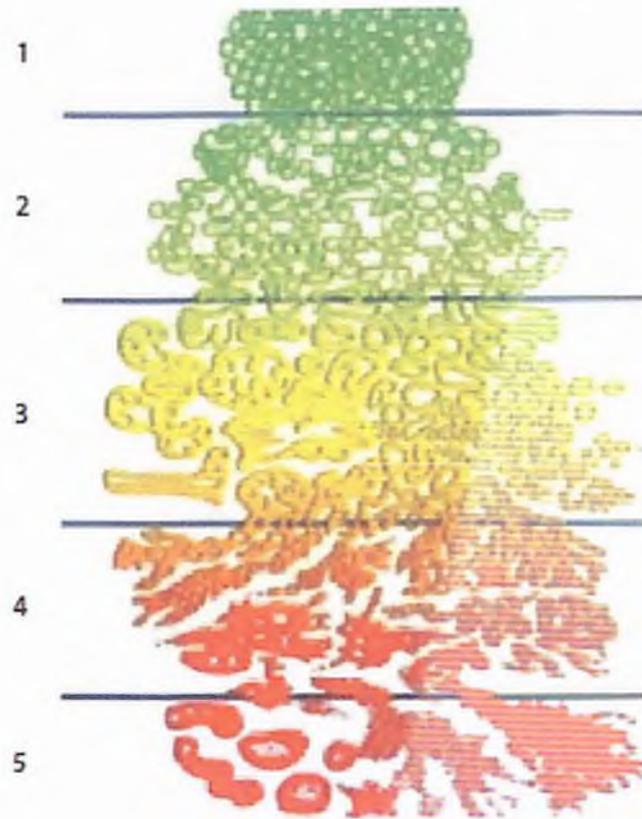
IV.6.3.4. Sistema de gradación

El sistema Gleason, basado en un estudio basado de la Administración de Veteranos de más de 4,000 pacientes, se ha convertido en el estándar mundial para la clasificación del cáncer de próstata.⁶ Ver imagen 3.

El sistema Gleason está basado en el grado de diferenciación glandular y un patrón general de crecimiento tumoral en una magnificación microscópica relativamente baja. Se reconocen 5 patrones de crecimiento y se enumeran en orden creciente de agresividad. Debido a que los tumores pueden mostrar una histología variable, dos patrones se registran para cada caso: un patrón primario o predominante (Gleason 1 a 5) y un patrón secundario o menor (Gleason 1 a 5). La puntuación Gleason es la suma de los patrones primario y secundario y va desde 2 a 10. Si solo un patrón está presente, primer y segundo patrón reciben la misma denominación. Gleason notó que más de la mitad de los cánceres de próstata tenían dos o más patrones y, *Aihara y col.*⁶³ encontraron un promedio de 2,7 diferentes grados de Gleason en series de especímenes de prostatectomía. Se han reportado variabilidad interobservador e intraobservador con el sistema Gleason y otros sistemas de clasificación y, Gleason notó reproducibilidad exacta de la puntuación en el 50 por ciento de las biopsias con aguja y una puntuación superior a 1 en un 85 por ciento de los casos.⁶

Aunque existe una correlación entre el grado de tumor por biopsia con aguja y aquel encontrado en los especímenes de prostatectomía, un grado superior (es decir, mas pobremente diferenciado) es identificado en aproximadamente un tercio de los casos. La correlación es más fuerte para el patrón de Gleason primario, pero el patrón secundario también provee información predictiva útil, particularmente cuando es usado para crear la puntuación de Gleason. La incidencia de degradar o infraestadificar están disminuyendo en relación con la fase de migración, así como la eliminación de la puntuación de Gleason de 2 a 4 de los especímenes de biopsia. Mientras que en el pasado la degradación de los cánceres de alto grado fue poco común en las prostatectomías radicales, un tercio de los cánceres de alto grado son ahora degradados en la cirugía.

Imagen 3. Esquema del Sistema de gradación de Gleason



IV.6.3.5. Estadificación patológica

Los criterios para la asignación de la clasificación patológica y estadiaje han sido desarrollados por la *American Joint Commission on Cancer (AJCC, por sus siglas en inglés)* y la *Union Internationale Contre le Cancer (UICC, por sus siglas en inglés)* (Tabla 1 y 2). En la actualidad, está en uso la séptima edición de la clasificación de la AJCC. Los detalles del manejo, procesamiento y registro de los hallazgos histológicos en los especímenes biopsiados, de PR y disección ganglionar son descritos detalladamente por la Asociación de Directores de Anatomía y Patología Quirúrgica. El examen a fondo de la pieza de PR es fundamental para la clasificación del tumor y debe permitir determinar con precisión el estadio patológico, la puntuación de Gleason, el volumen del tumor y el estado de los márgenes quirúrgicos. El estadio patológico se evalúa mediante la determinación de la presencia o ausencia de extensión extraprostática (EPE), invasión a vesículas seminales (SVI, por sus siglas en inglés), y el compromiso de los ganglios linfáticos (LNI, por sus siglas en inglés).⁶

Tabla 1. Clasificación TNM de la AJCC (7^{ma} edición)

7 ^{ma} edición de la clasificación de Estadaje TNM de la <i>American Joint Commission on Cancer (AJCC)</i>	
Clasificación	Definición
Tumor Primario (T)	
Clínico	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente por palpación ni visible por imágenes
T1a	Tumor de hallazgo histológico incidental en el 5% o menos del tejido resecado.
T1b	Tumor de hallazgo histológico incidental en más de un 5% del tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia de aguja (ej, por elevación del PSA)
T2	Tumor confinado a la próstata
T2a	Tumor compromete la mitad o menos de uno de los lóbulos
T2b	Tumor compromete más de la mitad de uno de los lóbulos pero no ambos lóbulos
T2c	Tumor compromete ambos lóbulos
T3	Tumor se extiende a través de la capsula prostática†
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o invade estructuras adyacentes otras que no sean vesículas seminales (ej, esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y/o pared pélvica)
Patológico (pT)‡	
pT2	Confinado a la próstata*
pT2a	Unilateral, la mitad de un lado o menos

pT2b	Unilateral, envuelve más de la mitad de un lado pero no ambos lados
pT2c	Enfermedad bilateral
pT3	Extensión extraprostática
pT3a	Extensión extraprostática o invasión microscópica la cuello de la vejiga §
pT3b	Invasión a vesícula seminal
Nódulos linfáticos regionales (N)	
Clínico	
Nx	Nódulos linfáticos no fueron evaluados
N0	No metástasis a nódulos linfáticos
N1	Metástasis en nódulo(s) regional(es)
Patológico	
pNx	No muestra de nódulos regionales
pN0	No nódulos regionales positivos
pN1	Metástasis en nódulo(s) regional(es)
Metástasis Distantes¶	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulo(s) linfático(s) no regional(es)
M1b	Hueso(s)
M1c	Otro(s) lugar(es) con o sin metástasis ósea

* Tumor hallado en uno o ambos lóbulos en biopsia de aguja fina, pero no palpable o visiblemente confiable por imagen, es clasificado T1c.

† Invasión en el ápex prostático o en (pero no más allá) de la capsula prostática es clasificado no como T3 pero si como T2.

‡ No hay clasificación patológica T1.

§ Los márgenes quirúrgicos positivos deben indicarse por un descriptor R1 (Enfermedad residual microscópica).

¶ Cuando más de un sitio de metástasis está presente, la categoría más avanzada es la utilizada. pM1c es más avanzada.

Tabla 2. 7^{ma} edición del estadiaje por grupo de la AJCC

Estadiaje por grupo en cáncer de próstata de la <i>American Joint Commission Cancer</i> (AJCC)*, 7 ^{ma} edición.					
Estadio Anatómico/Grupos pronósticos					
Grupo	T	N	M	PSA (ng/ml)	Escala de Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
IIA	T1-2a	N0	M0	X	X
	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10, <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10, <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	7
IIB	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	X	X
	T2c	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
	T1-2	N0	M0	≥20	Cualquiera
III	T1-2	N0	M0	Cualquiera	≥8
	T3a-b	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
IV	T4	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquier T	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquiera	Cualquiera

*Cuando no está disponible ni el PSA ni tampoco la escala de Gleason, el grupo debe determinarse con el estadio T y/o nivel de PSA o escala de Gleason cuando estén disponibles.

La extensión del cáncer más allá del borde o de la capsula prostática es diagnóstico de EPE. La identificación de las células tumorales en la grasa es la única manera confiable de diagnosticar EPE en las muestras de biopsia con aguja. En la pieza de PR, la designación de EPE requiere la identificación de las células tumorales mezcladas o

lindando con grasa o se extiende más allá del denso músculo liso de la próstata para involucrar al tejido conectivo laxo o músculo liso menos compacto fuera de la próstata. La dificultad se encuentra ocasionalmente en la presencia de una respuesta densa desmoplásica en el tejido extraprostático, particularmente en los casos tratados con privación de andrógenos. La invasión perineural puede existir en ausencia de EPE. El músculo anterior es un sitio poco común para la EPE; esto sólo se observa con los tumores grandes que implican la zona de transición. El reporte de EPE en el vértice es un reto debido a los límites vagos de la cápsula en esta región. La mayoría de los pacientes (57% a 81%) con EPE tienen compromiso de los márgenes quirúrgicos, lo que predice un peor pronóstico.⁶

Los márgenes quirúrgicos positivos se definen como células de cáncer que tocan la superficie entintada de la pieza de prostatectomía. Se debe tener cuidado para evitar la interpretación de tinta dentro de las grietas creadas por la manipulación del tejido postoperatorio de la muestra como positividad del margen. Es importante tener en cuenta que el estado del margen quirúrgico no está incluido explícitamente en la estadificación patológica, y los patólogos e investigadores clínicos deben describir el estado del margen quirúrgico separado de la EPE. Los márgenes quirúrgicos positivos pueden estar presentes en la ausencia de EPE debido a la incisión capsular (enfermedad pT2 +).⁶

La SVI es un hallazgo patológico asociado con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad y se produce cuando el tumor se extiende a la región en la que el conducto deferente y la vesícula seminal convergen en la base prostática. El crecimiento del tumor directo desde esta ubicación a lo largo del complejo de conducto eyaculador o a través de la cápsula prostática puede resultar en SVI. Este mecanismo responde a las observaciones de que el volumen del tumor es a menudo más grande en el extremo prostático de la vesícula seminal en la vecindad de los conductos deferentes, que la participación de ambas vesículas seminales es un hallazgo común y que los depósitos aislados de cáncer de próstata a distancia del complejo de conductos de eyaculación se observan en sólo una octava parte de las muestras de vesículas seminales afectados por el tumor. La participación microscópica del cuello de la vejiga no es una designación pT4. Los pacientes con invasión microscópica del cuello de la vejiga tienen

un pronóstico similar a aquellos con SVI y deben ser designados como enfermedad en etapa pT3a.⁶

IV.6.3.6. Histología pos irradiación

Durante 18 a 24 meses después de radioterapia convencional externa (EBRT), y tal vez más tiempo para la implantación intersticial, la biopsia con aguja de la próstata en ausencia de progresión de la enfermedad clínica es de valor limitado debido a la muerte de la célula tumoral retardada y continua. Después de este período, la biopsia con aguja está asociada con un menor nivel de error de diagnóstico que se reduce al mínimo mediante la obtención de múltiples muestras. Cambios histológicos de la lesión prostática por radiación incluyen atrofia acinar, el encogimiento y la distorsión, anormalidades citológicas marcadas del epitelio, hiperplasia de células basales, la fibrosis del estroma y una disminución en la proporción de los acinos al estroma. La esclerosis vascular también es prominente y puede comprometer a los pequeños y grandes vasos. Aunque no existe un método definitivo para evaluar la viabilidad del tumor después de la RT, la expresión del PSA y la fosfatasa ácida prostática (PAP) persiste, lo que sugiere que las células tumorales capaces de producir proteínas retienen el potencial para la división celular y la proliferación. La expresión de queratina 34αE12 también persiste y es a menudo de mucha importancia en la separación de adenocarcinoma tratado con algunos de sus imitadores. El antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA, por sus siglas en inglés) puede mejorar la sensibilidad y especificidad de la biopsia post-irradiación. La tinción negativa de PCNA predice (83% a 97%) la posible resolución de tumor, mientras que la tinción PCNA positiva se correlaciona con un fallo local en 49 por ciento a 79 por ciento de los casos. La clasificación de cáncer después de la RT puede ser problemática. La metaplasia escamosa es común y los acinos tienen núcleos que son grandes e hiper cromáticos con nucléolos prominentes. El tumor puede mostrar pérdida de elementos arquitectónicos sugestivos de enfermedad de alto grado. La clasificación del cáncer después de la RT ha arrojado resultados contradictorios: algunos observadores notaron ninguna diferencia en el grado o el comportamiento pretratamiento, mientras que otros

encuentran un mayor grado. Por lo tanto, el consenso es que la clasificación no debe ser realizada después de la RT.⁶

IV.6.3.7. Efectos de la deprivación androgénica

La deprivación androgénica de las células epiteliales normales, hiperplásicas y displásicas causa una aceleración de la muerte celular programada (ej, apoptosis), con fragmentación del ADN, aparición de cuerpos apoptóticos e inhibición del crecimiento celular. Además, hay una reducción en el tamaño nuclear, pérdida de nucléolos, condensación de la cromatina, picnosis nuclear y vacuolización citoplasmática. Sin embargo, la clasificación puede ser engañosa y debe ser evitada. El PSA, la PAP y la inmunohistoquímica de la queratina 34αE12 son útiles en la identificación del carcinoma, debido a que el PSA y la PAP se mantienen y la queratina 34αE12 permanece negativa. La expresión de marcadores de diferenciación neuroendocrinos (por ejemplo, cromogranina, enolasa específica de neuronas) permanece inalterada, mientras que la actividad proliferativa, tal como se mide por la inmunorreactividad del antígeno nuclear de proliferación celular, se reduce después de la privación de andrógenos.⁶

IV.6.4. Características biológicas

IV.6.4.1. Biología molecular

Los andrógenos, en conjunto con múltiples factores co-regulatorios, activan el receptor de andrógenos (AR), que conduce a la transcripción de genes AR diana que promueven el crecimiento del tejido normal y neoplásico de próstata. La familia de factores ETS (*E-twenty six*) de transcripción incluye los genes que están involucrados en una variedad de funciones, incluyendo la diferenciación celular y el control del ciclo celular. Varios factores ETS han sido implicados en la carcinogénesis a través de reordenamientos del gen. *Tomlins et al.*⁶⁴ han identificado fusiones recurrentes de genes de dos factores de transcripción ETS, el ERG y el ETV1, al gen TMPRSS2. En su serie inicial de la reordenación de genes, el TMPRSS2-ERG se identificó en el 47 por ciento de los cánceres de próstata clínicamente localizados. El TMPRSS2 se

expresa en el tejido epitelial luminal normal y en el tejido neoplásico de la próstata y está fuertemente inducido por andrógenos en líneas celulares de próstata sensibles a andrógenos. El gen de fusión TMPRSS2-ERG puede ser detectado en una proporción de lesiones de PIN de alto grado, y este cambio molecular puede ser un evento temprano que precede a alteraciones a nivel de cromosoma en la carcinogénesis de próstata. La importancia de la fusión del TMPRSS2-ERG como un evento temprano en el desarrollo del cáncer de próstata es respaldado por la distribución homogénea del gen de fusión en el cáncer de próstata, la ausencia de la fusión en el tejido benigno de la próstata y la asociación de cánceres TMPRSS2-ER-positivos asociados con la misma fusión en los PIN de alto grado. La mutación o cambios en la expresión de AR puede explicar el desarrollo de cáncer de próstata independiente de andrógenos. La sobreexpresión ERG, mediada por la fusión TMPRSS2-ERG, contribuye al desarrollo de la independencia de andrógenos a través de la interrupción de la señalización del receptor de andrógenos. Recientemente, *Yu et al.*⁶⁵ encontraron que el ERG inhibe la expresión y la actividad de los AR e induce los programas epigenéticos represivos que contribuyen a la resistencia de los andrógenos y la progresión del cáncer.⁶

IV.6.4.2. Factores predictivos

IV.6.4.2.1. Resultados patológicos

La eficacia terapéutica de la RT y la PR depende de la determinación precisa de la carga tumoral y el riesgo de enfermedad subclínica. A pesar de la impresión clínica de enfermedad confinada a la glándula prostática, es común que se oculte la extensión tumoral a través de la cápsula prostática o la participación de la(s) vesícula(s) seminal(es) o de los ganglios linfáticos regionales al momento del diagnóstico. En comparación con la etapa quirúrgica-patológica, el estadio clínico del cáncer de próstata con frecuencia subestima la extensión de la enfermedad, y muchos pacientes son <<reestadificados a un mayor estadio>> tras PR con disección ganglionar pélvica.

Entre los pacientes que se creía que tenían enfermedad limitada a la próstata mediante la evaluación clínica, se encontraron proporciones variables de los pacientes que tienen extensión extracapsular, SVI, o LNI al momento de la prostatectomía con la

probabilidad de la correlación de estos hallazgos con características de pretratamiento, tales como el estadio T, grado de Gleason y el nivel de PSA. Debido a que estos resultados pueden tener una gran importancia para la selección de una estrategia terapéutica adecuada (por ejemplo, la implantación de semillas radiactivas o RP vs EBRT), varios investigadores estudiaron la asociación entre los factores pretratamiento fácilmente disponibles y los puntos finales patológicos de EPE, SVI, y LNI pélvico.⁶

IV.6.4.2.1.1. Extensión extraprostática

La EPE es una característica patológica que se asocia a un peor resultado después de la PR. Varios factores pretratamiento relacionados con el tumor se asocian con EPE, entre los que se incluyen el estadio clínico, el valor del PSA sérico pretratamiento, el grado tumoral en la biopsia prostática, la densidad de los microvasos (es decir, neovascularización), y el porcentaje de la biopsia que contiene cáncer. Aunque cualquiera de estos factores pueden ser utilizados individualmente para estimar la probabilidad de EPE, la precisión de estas estimaciones se mejora mediante la combinación de los factores que contribuyen de forma independiente para el modelo predictivo. La extensión de la EPE se asocia con el riesgo de fracaso clínico. Epstein y colaboradores reportaron tasas de progresión significativamente peores en muestras con establecida extensión extracapsular en comparación con muestras de patología que tenían pocos ganglios malignos fuera de la cápsula. *Wheeler y col.*⁶⁶ definieron EPE extensa como tumor que se extiende a más de un campo de alta potencia fuera de la cápsula en más de dos secciones separadas. La EPE tanto focal como extensa se asoció significativamente con otros hallazgos adversos tales como SVI y metástasis de los ganglios linfáticos, así como una menor probabilidad libre de progresión (73% y 42%) en comparación con la no progresión en la ausencia de cualquier invasión capsular.⁶

En la era del PSA, *Partin y col.*⁶⁷ fueron los primeros en utilizar un análisis estadístico multivariado para identificar las variables preterapia asociadas con EPE en los pacientes sometidos a PR y, demostraron que la etapa clínica del tumor, la puntuación de Gleason de la biopsia de diagnóstico, y el nivel de PSA sérico se correlacionan independientemente con este hallazgo. La combinación de estos factores

se utilizó para desarrollar las estimaciones de probabilidad, que se muestran como un nomograma y posteriormente incorporados en las guías de práctica clínica para el manejo del paciente. *Kattan y col.*⁶⁸ llevaron a cabo un estudio de validación independiente que confirmó que el nomograma discriminó bien entre los hombres con enfermedad limitada al órgano y aquellos en los que la enfermedad se extendió más allá de la glándula prostática. El *nomograma de Partin*⁶⁹ actualizado puede ser útil para predecir la probabilidad del estatus confinado al órgano,⁷⁰ pero cualquier estimación debe considerar la confianza de la predicción, como se indica por los intervalos de confianza asociados de 95 por ciento, para la combinación de los factores relevantes para el nuevo paciente bajo consideración.⁶

IV.6.4.2.1.2. Invasión a vesículas seminales

La SVI es un hallazgo patológico asociado con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad. El impacto pronóstico negativo de la SVI sólo es superado por la metástasis a ganglios linfáticos. Los avances recientes en la resonancia magnética (RM) con bobina endorrectal, la intensidad de campo 3-T, y los parámetros de imagen como la ponderación de difusión y captación de contraste dinámico permiten la identificación de la SVI o la EPE antes del tratamiento. Varios investigadores han correlacionado los factores pretratamiento relacionados con el tumor con la SVI, como un medio para identificar a los pacientes con una alta probabilidad para esta condición. Estos estudios demuestran que el estadio clínico del tumor, el grado tumoral de la muestra de la biopsia de diagnóstico, el por ciento de cáncer en la biopsia y el PSA sérico nivel se asocian con SVI de una manera estadísticamente significativa. La RM puede mejorar la capacidad de predicción de los parámetros clínicos.⁶

Aunque el nivel de PSA sérico fue el mejor factor de predicción, *Partin y col.*^{67, 69} observaron que la etapa clínica del tumor y la puntuación de Gleason contribuyeron a la estimación del riesgo de SVI, y así, fueron de los primeros en combinar estos factores para el desarrollo de nomogramas de uso clínico. A partir de entonces, *Díaz y col.*⁷¹ utilizan esta información para crear una ecuación de predicción. Sin embargo, *Kattan y col.*⁶⁸ aplicaron el nomograma original de SVI de *Partin y col.*⁶⁹ a un conjunto de datos

independiente y concluyeron que el nomograma era sospechoso, sobre todo en las zonas de alta probabilidad predictiva, y que era poco adaptado a la aplicación clínica.⁶

En respuesta a *Kattan y col*, *Partin y col.*⁷² desarrollaron un análisis multi-institucional en el que se desarrollaron y validaron nomogramas actualizados. Aunque esto proporciona información útil, los pacientes sólo se asignaron a la categoría patológica más avanzada y mutuamente excluyentes basadas en los resultados de los RP y disección de muestras de ganglios linfáticos pélvicos (linfadenectomía) para el análisis. Además, todos estos datos se derivan de los pacientes seleccionados para RP y puede subestimar la verdadera extensión de la enfermedad en los hombres que no se consideran aptos para la cirugía. Aunque estos nomogramas pueden ser apropiados para el candidato quirúrgico, el riesgo de SVI puede ser subestimado con este enfoque, y es necesario tener cuidado en el uso del nomograma revisado para otros fines (por ejemplo, definición de volumen de blanco de RT).⁶

IV.6.4.2.1.3. Compromiso ganglionar

El estadio clínico del tumor, el grado del tumor en la biopsia prostática y el nivel de PSA en suero también se asocian con LNI pélvico y, una combinación de estos factores pueden ser usados para predecir la probabilidad de afectación ganglionar en el paciente con un nuevo diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado. *Partin y col.*^{67, 69} incorporaron estos factores en un nomograma predictivo de LNI. *Kattan y col.*⁶⁸ no pudieron validar el nomograma de LNI en un grupo separado de pacientes y sugirió que los nomogramas no eran de aplicación general. Como resultado, *Partin y col.*⁷² utilizaron un método matemático diferente para analizar una población de estudio más grande y más diverso, finalmente proveyeron nomogramas revisados para estimar la probabilidad de LNI.⁶

IV.6.4.2.2. Resultados clínicos

Factores predictivos de resultados clínicos pueden agruparse en función de si están relacionados con el paciente, si son intrínsecos a la neoplasia (es decir, relacionados con tumor), o si están relacionados con el tratamiento. Es esencial reconocer que un factor puede tener importancia sólo en determinados subgrupos de pacientes (por

ejemplo, aquellos con enfermedad clínicamente localizada), pero no en otros grupos (por ejemplo, la enfermedad metastásica). Por otra parte, diferentes puntos finales pueden ser considerados (por ejemplo, el control local del tumor, recaída metastásica, recaída bioquímica, la mortalidad por causa específica o general), y un factor particular, pueden tener importancia para algunos, pero no todos, los criterios de valoración.⁶

IV.6.4.2.2.1. Factores relacionados al paciente

La edad del paciente había sido identificada como un factor pronóstico en series antiguas de pacientes tratados con cirugía, RT, o con conducta expectante. Estos informes han ofrecido resultados contradictorios, lo que sugiere que los pacientes más jóvenes tuvieron mejores resultados con la conducta expectante en algunas series, mientras que, en otros, los pacientes mayores les fueron peor. Del mismo modo, algunas series sugieren un peor pronóstico con la cirugía o RT para los pacientes más jóvenes, mientras que, otros no lo hacen. Un metaanálisis de 34 estudios con más de 27,000 pacientes no mostró una asociación entre la edad y el resultado en la era del PSA. *Parker y col.*⁷³ especularon que la prueba de PSA puede haber eliminado el impacto de la edad en el pronóstico debido a una menor demora en el diagnóstico, una mejora de las medidas de resultado, una tendencia de tiempo-de-espera edad-específico relacionado con la detección y una interacción entre la edad y el grado del tumor.⁶

Existen disparidades raciales y étnicas en los resultados de los pacientes después del diagnóstico y el tratamiento de muchos cánceres, incluyendo el cáncer de próstata. Los afroamericanos son más propensos a ser diagnosticados con cáncer de próstata de alto grado y en una etapa más avanzada que los blancos y las minorías no afroamericanas. La tasa de supervivencia de los hombres afroamericanos es inferior a la de los hombres blancos no hispanos con cáncer de próstata localizado. La razón de esta disparidad no es clara y puede estar relacionada con las variaciones en la genética, la nutrición, el nivel socioeconómico, los procedimientos de estadificación clínica y quirúrgica aplicada a diferentes razas, el acceso a la atención o las diferencias inherentes en la biología del cáncer. Los datos del SEER han mostrado una diferencia en la tasa de RP y estadificación quirúrgica que se realiza en los hombres

afroamericanos con cáncer de próstata localizado. *Moul y col.*⁷⁴ demostraron diferencias en los resultados en los hombres tratados con RP en una <<igualdad de acceso>> sistema médico (es decir, los militares de EE.UU.). Existe evidencia reciente de las diferencias en la presentación y los resultados para los hombres hispanos con cáncer de próstata localizado, pero existen pocas estimaciones o no fiables para las poblaciones nativo-americanos / Nativos de Alaska o Asiáticos / Islas del Pacífico. Por lo tanto, parece que está surgiendo cierta evidencia que sugiere diferencias biológicas en los subgrupos de pacientes.⁶

La presencia de dolencias médicas coexistentes (por ejemplo, enfermedad cardíaca isquémica) en un paciente con cáncer de próstata puede tener un impacto significativo en las decisiones de tratamiento. Estas comorbilidades pueden determinar si un paciente es un candidato para una intervención quirúrgica agresiva o si el paciente debe ser tratado en absoluto. Estos criterios de selección de tratamiento que no están relacionados con el cáncer de próstata tienen un impacto profundo en el resultado reportando que no está relacionado con la eficacia de cualquier estrategia de tratamiento específico. Varios equipos están disponibles para cuantificar la gravedad de la comorbilidad. *Albertsen y col.*⁷⁵ aplicaron tres instrumentos de evaluación de la comorbilidad (es decir, el método de Kaplan-Feinstein y los índices de Charlson y el índice de enfermedades coexistentes) para una cohorte de hombres con cáncer de próstata localizado para evaluar el impacto de la comorbilidad en la supervivencia del paciente. Aunque el índice de enfermedades coexistentes tuvo un valor predictivo un poco mejor, cada instrumento fue predictivo de la supervivencia ajustada por edad cuando se corrige por el efecto de la puntuación de Gleason. El riesgo de muerte por causas distintas al cáncer de próstata (es decir, causas que compiten) se correlacionada fuertemente con la gravedad de la comorbilidad, y también se observó una débil asociación en la mortalidad relacionada al cáncer de próstata (es decir, por causa específica). La selección de un abordaje terapéutico en particular, basándose en el estado general de salud tiene importantes implicaciones en la interpretación y comparación de los resultados, porque en general y, tal vez, se verá influido por tasas de supervivencia causa-específica. Los resultados reportaron que es necesaria una investigación adicional para cuantificar el efecto de confusión de la comorbilidad en el

caso del cáncer de próstata. Se ha descrito un nomograma que puede permitir la estimación de la expectativa de vida, el cual ayuda a los médicos y a los pacientes en la elección de las estrategias de tratamiento.⁶

IV.6.4.2.2.2. Estadio tumoral

La extensión anatómica del cáncer de próstata es un factor predictivo importante relacionado con el tumor de los resultados del paciente. Los estudios demuestran de forma consistente la asociación de la etapa del tumor primario con varios puntos finales en los pacientes con enfermedad localizada. Las supervivencias por causa general y específica están directamente relacionadas con la extensión del tumor primario en ambas series de RT y manejo expectante. La probabilidad de control local del tumor y el riesgo de recaída clínica, metastásica y bioquímica son influenciados de una manera similar. Cada vez más, la etapa del tumor se combina con otros factores de pronóstico (por ejemplo, PSA inicial, el grado del tumor) para definir grupos de pronóstico y los resultados del informe. A pesar de esto, el estadio tumoral sigue siendo un factor importante en la selección de la terapia local óptima.⁶

IV.6.4.2.2.3. Márgenes quirúrgicos

Las modificaciones a la técnica quirúrgica han dado lugar a una mejora en la tasa de márgenes positivos con una técnica de prostatectomía abierta, sin embargo, a pesar de procedimientos de laparoscópica y asistidos por robot, las tasas de márgenes positivos siguen siendo tan altas como 50 por ciento y 28 por ciento, respectivamente. En una revisión sistemática de 37 series comparativas, *Ficarra y col.*⁷⁶ concluyeron que prostatectomía laparoscópica y prostatectomía la laparoscópica asistida por robot tuvieron tasas similares de márgenes positivos como la prostatectomía abierta. Los márgenes positivos se encuentran normalmente en el vértice (48%), superficies rectal y lateral (24%), cuello de la vejiga (15%), y pedículos posteriores (10%). La presencia de un margen quirúrgico positivo aumenta la probabilidad de recurrencia bioquímica, recidiva local y la necesidad de terapias de rescate. En una serie de 11, 729 hombres sometidos a RP entre 1990 y 2006, *Boorjian y col.*⁷⁷ informaron de márgenes quirúrgicos positivos en el 31 por ciento de los casos. Los pacientes con márgenes

positivos tuvieron una supervivencia libre de recidiva bioquímica (RFS) de sólo el 56 por ciento comparado con un 77 por ciento en pacientes con márgenes negativos ($p < 0,0001$) y una RFS local del 89 por ciento en comparación con el 95 por ciento ($p < 0,0001$) respectivamente. Los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos también tuvieron una sobrevida libre de progresión (SLP) sistémica, supervivencia cáncer-específica (CSS) y la supervivencia global (OS) significativamente peor. En una serie combinada de 7,816 pacientes de ocho centros académicos de urología, la presencia de un margen quirúrgico positivo aumentó el riesgo de recurrencia bioquímica en 3,7 veces.⁶

Se ha sugerido que un margen positivo apical puede representar en realidad un artefacto en el procesamiento de las piezas de prostatectomía y no puede llevar a tan gran importancia pronóstica como los márgenes involucrados en otros lugares. Los análisis de ensayos aleatorios que evaluaron el papel de la RT adyuvante no lograron mostrar diferencias en el resultado por el sitio de afectación de los márgenes quirúrgicos.⁶

El grado de implicación del margen quirúrgico ha sido reportado para llevar a importancia pronóstica. *Van Oort et al.*⁷⁸ informaron de una mayor tasa de recaída bioquímica en pacientes cuando la longitud de un margen quirúrgico positivo fue de más de 10 mm en comparación con los márgenes más pequeños. En una serie de la Clínica Mayo, *Kausik sus col.*⁷⁹ no detectaron una diferencia en las tasas de recaída en pacientes con EPE y otro con más de un margen positivo. En una serie de 2,468 pacientes, *Lake y col.*⁸⁰ informaron que aún los márgenes focalmente positivos (≤ 3 mm) en los pacientes con enfermedad limitada al órgano confiere una disminución significativa en la supervivencia libre de enfermedad (DFS). La DFS a 10 años para los pacientes con enfermedad limitada al órgano fue del 84 por ciento 64 por ciento y 38 por ciento con márgenes negativos, focalmente positivos y ampliamente positivos (> 3 mm), respectivamente ($p < 0,0001$). Estos datos indican claramente que la presencia de un margen quirúrgico positivo tiene un profundo impacto en el pronóstico del paciente y que estos pacientes deben ser considerados para la terapia adyuvante.⁶

IV.6.4.2.2.4. Compromiso ganglionar

La diseminación tumoral a los ganglios linfáticos regionales se asocia particularmente con un mal resultado después de RT o tratamiento quirúrgico solo. El significado pronóstico de la cantidad de ganglios envueltos fue identificado en algunas series. En una serie de más de 10, 000 pacientes tratados con RP, Boorjian y col.⁸¹ informaron que el riesgo de progresión sistémica del cáncer era tres veces mayor con un ganglio positivo y otras dos veces mayor con dos o más ganglios positivos. Un nódulo positivo aumentó el riesgo de muerte relacionada con cáncer a cuatro veces más, y cuando se trató de dos o más nódulos, el riesgo fue el doble superior. *Schmid et al.*⁸² encontraron que los pacientes con micrometástasis (es decir, ≤ 5 mm en su mayor dimensión) tuvieron significativamente mejor DFS y OS en comparación con los pacientes con una más amplia participación nodal. *Cheng y col.*⁸³ informaron que el riesgo de metástasis a distancia en pacientes con afectación ganglionar regional es directamente proporcional al volumen del cáncer ganglionar y que era el mejor predictor de la sobrevida libre de metástasis a 5 años.⁶

IV.6.4.2.2.5. Grado tumoral

Serie de casos a largo plazo de la radioterapia externa, braquiterapia, RP y de manejo expectante identificaron de manera uniforme el grado del tumor como un fuerte predictor de la recaída de la enfermedad y de la mortalidad en el cáncer de próstata clínicamente localizado. Los estudios demuestran de forma consistente que los pacientes con un tumor pobremente diferenciado (es decir, grado 4-5 o puntuación de Gleason ≥ 7) tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad metastásica y redujeron la OS y la sobrevida específica de la enfermedad (DSS). Para el paciente con enfermedad clínico T1 o T2, el grado del tumor tiene un mayor valor predictivo que hace la distinción entre las categorías T1 y T2. La asociación del grado tumoral metastásico con recaída y la OS se conserva cuando se considera el nivel de PSA sérico pretratamiento. Aunque el grado del tumor se asocia también con la DFS y la exención de evidencia clínica de recidiva de la enfermedad, su impacto en el control local del tumor después de la EBRT es menos seguro, ya que algunos informes indicaron una asociación, mientras que otros no lo hicieron. El nivel de PSA (es decir, el

control bioquímico) después de la terapia local se ve afectado por el grado tumoral. El análisis multivariante de los factores relacionados con el tumor pretratamiento en RT y en series quirúrgicas confirma la importancia del grado del tumor como un predictor de recaída bioquímica.⁶

La cantidad relativa de tumor de alto grado en la biopsia y piezas quirúrgicas predice los resultados clínicos y bioquímicos. En pacientes con Gleason 7, un componente principal de Gleason 4 (4 +3) se ha asociado con una mayor tasa de progresión metastásica, bioquímica y clínica más que un componente primario de Gleason 3 (3 +4), tanto en series quirúrgicas y de serie RT. Sin embargo, mientras que algunas series demuestran que la presencia del grado de Gleason primario superior se correlaciona con otros factores pronósticos adversos tales como el volumen del tumor, SVI o los márgenes quirúrgicos positivos, éste no se asocia de forma independiente con un peor resultado en algunas series quirúrgicas o de RT. Cada vez más se reconoce el impacto negativo pronóstico de los patrones terciarios de adenocarcinoma de alto grado (Gleason grado 4 o 5). Los pacientes con cáncer con una puntuación de Gleason 7, con un patrón terciario de grado más alto, después de la PR tienen un pronóstico indistinguible al de los pacientes con una puntuación de Gleason de 8.⁶

IV.6.4.2.2.6. Fallo del PSA luego de la terapia local

El PSA es comúnmente utilizado para evaluar el resultado después de la terapia local, ya que la falla clínica, sobre todo después del tratamiento de la enfermedad localizada, tarda años en desarrollarse.⁶

Las definiciones de falla de PSA después de la cirugía o RT deben utilizar diferentes criterios debido al efecto inherente en la próstata por cada una de estas modalidades. Debido a que el objetivo de la RP es extraer todo el tejido prostático, un nivel de PSA detectable después de la cirugía se ha correlacionado con el resultado. A pesar del deseo de un nivel indetectable de PSA, se ha sugerido la posibilidad de glándulas benignas residuales capaces de producir niveles bajos de PSA en suero. El nivel de PSA es muy bajo, en el rango de 0,1 a 0,4 ng/mL, y es representativo de una pequeña cantidad de tejido de la próstata dejado en el lecho. Aunque estos niveles se han correlacionado a la recaída postoperatoria, una prueba más adelante sobre la

progresión de la enfermedad se evidencia por un aumento posterior del valor de PSA. Se han propuesto puntos de corte de 0,2 ng/mL y 0,4 ng/mL para reportar la falla bioquímica después de la cirugía. En todos los casos, los pacientes con valores de PSA mayores que el punto de corte tienen tasas más altas de falla clínica o posterior del PSA subsecuente.⁶ La AUA ha recomendado la definición de recurrencia bioquímica como un PSA sérico inicial mayor o igual a 0,2 ng/ml con un PSA confirmatorio mayor que 0,2 ng/ml.⁸⁴

Para los pacientes irradiados, un aumento del nivel de PSA es el criterio de recaída que se utiliza a menudo, ya que un valor objetivo de PSA muy bajo, especialmente al poco tiempo después del tratamiento, no es muy específico en la predicción de fracaso clínico. Esto se debe a que la próstata permanece intacta en los pacientes irradiados y que se necesita un promedio de casi 2 años para que el valor del PSA pueda alcanzar el nadir. Simultáneamente con este proceso de disminución gradual, un PSA <<rebote>> puede ocurrir, imitando el fracaso debido a que el <<rebote>> es una elevación del PSA pero secundario a una causa benigna, como una prostatitis. Por lo tanto, la definición de fallo del PSA después de RT debe tener ambos factores en cuenta para minimizar informes de falsos positivos.⁶

En 1996, la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) ha desarrollado una definición consensuada de falla bioquímica en base a datos de los pacientes tratados con EBRT solamente (es decir, sin hormonas).⁸⁵ Sin embargo, debido a la falta de cualquier otra definición, la definición de la ASTRO se ha utilizado inadecuadamente en series en donde la hormonoterapia también se ha utilizado. La definición de la ASTRO también ha sido criticada por el sesgo de seguimiento, la mala correlación con clínica progresión, entre otras cosas. Para abordar estas cuestiones, la RTOG y la ASTRO copatrocinaron una conferencia en el 2005 en Phoenix, Arizona, para desarrollar una nueva definición, conocida en adelante como la definición de Phoenix.⁸⁶ La recaída por PSA se define como un aumento de 2 ng/mL o más por encima del nadir de PSA absoluto. Esta definición es aplicable únicamente para los pacientes tratados con EBRT con o sin terapia hormonal a corto plazo. La fecha de la falla se toma en el momento de cumplir con la definición y no retroactivamente. Cualquier tratamiento de rescate iniciado antes de cumplir con los criterios también

debe ser declarado como un fracaso. Con la definición de Phoenix, la sensibilidad y la especificidad es 64 por ciento y 78 por ciento respectivamente.⁶⁰

IV.6.4.2.2.7. Modelos predictivos

Se ha convertido cada vez más importante utilizar modelos predictivos para tener en cuenta los factores pronósticos variables y permitir comparaciones más significativas entre poblaciones heterogéneas de pacientes.⁶

Los grupos de riesgo son relativamente fáciles de utilizar y se basan en un número limitado de variables clínicas que permiten la categorización de los pacientes por su probabilidad de recurrencia. Uno de los grupos de riesgo más comúnmente utilizado fue descrito por *D'Amico et al.*⁴ para estimar el resultado bioquímico de hombres después de RP, EBRT o BT intersticial. Los pacientes se clasifican en tres categorías basadas en su PSA inicial, Gleason y estadio clínico: riesgo bajo (estadio T1c o T2a o PSA \leq 10 ng/ml o Gleason \leq 6), riesgo intermedio (estadio T2b o Gleason = 7 o PSA $>$ 10 y \leq 20 ng/ml) o de alto riesgo (estadio \geq T2c o PSA $>$ 20 ng/ml o Gleason \geq 8). La NCCN ha adoptado una clasificación similar a las recomendaciones de tratamiento, excepto por las etapas T2b a T2c que son consideradas riesgo intermedio y las etapas T3a a T4 representan un alto riesgo. El grupo de la Universidad de California, San Francisco, ha descrito un modelo de agrupación de riesgos que incluye el porcentaje de cilindros biopsiados positivos y la edad del paciente. La evaluación de la puntuación del riesgo de Cáncer de Próstata (CAPRA) se calcula mediante la asignación de puntos para aumentar los factores de riesgo. A diferencia de las agrupaciones de *D'Amico et al.*, el nivel de PSA se divide en cinco categorías distintas. La puntuación CAPRA puede variar de 0 a 10, aunque a menudo se combinan de 0 a 1 y de 7 a 10 grupos. La puntuación CAPRA ha sido validada como una herramienta útil para predecir los resultados después RP. Uno de los problemas con los grupos de riesgo es que cada categoría puede contener una población heterogénea y las variables continuas se convierten en variables categóricas, eliminando de este modo la información sobre el valor real. También asume cada variable tiene el mismo peso en la contribución a los resultados del paciente. Se han utilizado tablas de probabilidad para estimar los hallazgos patológicos después de la PR y se utilizan comúnmente en entornos

multidisciplinares para estimar el riesgo de extensión extracapsular, SVI, o LNI. *Partin y col.*⁶⁹ popularizaron el uso de tablas de probabilidad basadas en series de más de 5,000 hombres sometidos a RP en la Universidad Johns Hopkins. Las "tablas de *Partin*" combinan el PSA sérico, estadio clínico y el grado de Gleason de la biopsia para predecir el estadio patológico en cuatro grupos: enfermedad limitada al órgano, extensión extracapsular establecida, SVI, o LNI. Los resultados se consideran mutuamente excluyentes así que las tablas tienden a subestimar el riesgo de extensión extracapsular o SVI porque una proporción significativa de pacientes con LNI también tendrá estos hallazgos. Los nomogramas son dispositivos de cálculo gráfico que incorporan al menos dos variables continuas o categóricas. Los puntos de riesgo se determinan identificando el valor de las variables de interés en los ejes correspondientes a un factor pronóstico dado. Los puntos de riesgo se suman y se utilizan para estimar el efecto combinado de los predictores en el resultado esperado. Los nomogramas utilizan a menudo riesgos proporcionales de Cox o regresión logística modificada para corregir la variable de impacto de los cambios incrementales a través de una amplia gama de valores para predecir los puntos finales. Numerosos nomogramas se han desarrollado para calcular el riesgo de resultados de la biopsia positivos en los exámenes de detección, estimar el estadio patológico, y predecir control bioquímico antes de la cirugía, EBRT o BT, así como el riesgo de progresión del cáncer de próstata después de la terapia local.⁶

IV.7. Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico, PSA, es una serina proteasa con un peso molecular de ~ 34 kDa y consta de una sola cadena de glicoproteína de 237 aminoácidos y cuatro cadenas laterales de hidratos de carbono, incluyendo los enlaces de sulfuro. Este muestra características similares a la quimotripsina, y es homóloga con proteasas de la familia de la calicreína glandular humana 3 (HK-3). También exhibe 80 por ciento de homología con el otro marcador de cáncer de próstata, calicreína glandular humana 2 (HK-2). La calicreína glandular humana 1 (HK-1), se encuentra principalmente en el páncreas y en el tejido renal y tiene un 73-84 por ciento de homología con el PSA.⁸⁷

El PSA es una serina proteasa neutra que licua los coágulos seminales por hidrólisis del seminogelin I y II, que son proteínas de las vesículas seminales. Sólo una pequeña parte del PSA se encuentra en su forma libre, denominado PSA libre (f-PSA), ya que la mayor parte de él está unido a α 2-macroglobulina (AMG) y la α 1-antiquimotripsina (ACT). La vida media del PSA es de alrededor de 2,2 a 3,2 días y alcanza su nivel más bajo de 2-3 semanas después de la prostatectomía radical (PR).⁸⁷

El límite superior del de antígeno prostático específico en el suero que se acepta es de 4,0 ng/ml. Sin embargo, el 20 por ciento de los casos de cáncer de próstata tienen niveles de PSA por debajo de 4,0 ng/ml, y sólo 25 por ciento de los casos con niveles séricos de PSA de 4-10 ng/ml tiene cáncer de próstata en sus biopsias. Por lo tanto, se están desarrollando nuevos métodos de PSA específico por edad y raza, densidad del PSA, velocidad de PSA y PSA libre y complejo.⁸⁷

IV.7.1. PSA edad-raza específico

Esto puede ser útil para el diagnóstico de cáncer de próstata confinado al órgano en hombres jóvenes que se pueden curar totalmente con tratamiento radical, y puede evitar el tratamiento innecesario de pequeños tumores clínicamente insignificantes en pacientes de mayor edad. La Sociedad Americana de Urología ha propuesto unos valores de referencia de PSA edad-raza específico para el uso del PSA e indicaciones de biopsias prostáticas.⁸⁷ Ver tabla 3.

Tabla 3. Niveles referencia de PSA por edad y raza-específicos

Intervalo de edad (años)	Asiático	Afroamericano	Blanco
40-49	0-2	0-2	0-2.5
50-59	0-3	0-4	0-3.5
60-69	0-4	0-4.5	0-4.5
70-79	0-5	0-5.5	0-6.5

Se puede obtener un aumento de un 8% en las tasas de biopsias positivas y diagnósticos de enfermedad limitada al órgano en menores de 59 años cuando se utilizan valores de PSA específicos por edad en comparación a cuando se utiliza el límite superior estándar de 4 ng/ml.⁸⁷

IV.7.2. Densidad del PSA (PSAD)

Más del 80 por ciento de los hombres con niveles de PSA sérico elevado tienen valores de entre 4 y 10 ng/ml. Estos altos niveles de PSA son por lo general debido a una alta prevalencia de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). El PSAD fue introducido especialmente para los hombres con un DRE normal y niveles de PSA normales de 4-10 ng/mL con el fin de diferenciar entre el HPB y el cáncer de próstata. La PSAD se calcula dividiendo el nivel de PSA sérico por el volumen de la próstata, según lo medido por ecografía transrectal (TRUS). El nivel umbral de 0,15 o superior indica cáncer de próstata, mientras que 0,15 o por debajo indica enfermedad benigna. Existe un aumento de las tasas de diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con niveles de PSA entre 4-10 ng / ml cuando se aplica este umbral de PSAD. El principal problema con la PSAD son los errores en la medición del volumen de la próstata utilizando TRUS, los cambios en la relación epitelial-estromal de la próstata, y los cambios en el PSA con la edad.⁸⁷

IV.7.3. La velocidad del PSA (PSAV)

Este es el cambio en el nivel de PSA con el tiempo. Este cambio puede ser debido tanto a un aumento del volumen prostático o debido a un cáncer de próstata. El concepto de la PSAV fue desarrollado para ayudar al diagnóstico precoz del cáncer confinado al órgano no palpable, ya que tales casos muestran cambios altos de PSA en un corto período de tiempo (es decir, el aumento de la PSAV). La PSAV se calcula mediante una fórmula que incorpora al menos tres niveles de PSA medidos en intervalos de 6 meses (o más).⁸⁷

$$PSAV = \frac{1}{2} \times \left[\frac{(PSA2 - PSA1)}{Tiempo} + \frac{(PSA3 - PSA2)}{Tiempo} \right]$$

Se toma como límite superior de la PSAV a 0,75 ng / ml / año; un valor por encima de este límite se considera que es un marcador específico de tumor. La PSAV debe medirse de acuerdo con ciertas reglas (intervalo de medición, número de mediciones).⁸⁷

Abundante literatura da fe de la importancia de la concentración sérica de PSA pretratamiento como un predictor independiente y significativo del resultado terapéutico. En general, el nivel de PSA pretratamiento es una medida del volumen tumoral, aunque también hay que tener en cuenta la contribución relativa de PSA por el tejido normal de la próstata y el hecho de que algunos tumores, especialmente los pobremente diferenciados, pueden no producir PSA acorde con la carga tumoral.⁶

El PSA pretratamiento es uno de los más fuertes predictores individuales de recaída bioquímica. El efecto del PSA pretratamiento en el resultado aumenta de manera continua. *Zagars y col.* describen una relación entre el PSA pretratamiento y la recaída clínica y/o bioquímica después de RT. En esta serie hubo una diferencia significativa en el riesgo de recaída en la categoría de PSA pretratamiento de 4,0 o menos, 4,1 a 10,0, de 10,1 a 20,0 y más de 20 ng/ml, que fue de 16 por ciento, 34 por ciento, 51 por ciento, y 89 por ciento a los 6 años de seguimiento, respectivamente. *D'Amico et. al.*, describen una agrupación de riesgos basado en el PSA pretratamiento, el grado de Gleason y estadio clínico. Una categoría ligeramente modificada del grupo de riesgo ha sido adoptado por la *National Comprehensive Center Network (NCCN)* y se utiliza para informar sobre los resultados y para ayudar en la toma de decisión de tratamiento, (Tabla 4). La mayoría de las series institucionales y otras series grandes ahora reportan los resultados por grupos de estratificación del riesgo.⁶

Tabla. 4. Agrupación del cáncer de próstata por riesgo de recurrencia de la *National Cancer Center Network (NCCN)*: 2010

Riesgo de	Estadio	Grado	PSA diagnóstico	Comentarios
Recaída			(ng/ml)	

Muy bajo riesgo	T1a	GS ≤6	<10	Menos de tres cilindros biopsiados positivos, ≤50% de cáncer en cada cilindro comprometido, densidad de PSA <0.15 ng/ml/g
Bajo riesgo	T1-2a	GS 2-6	<10	Incluyendo los tres factores
Riesgo intermedio	T2b-2c	GS 7	10-20	Cualquiera de estos tres factores
Alto riesgo	T3a	GS 8-10	>20	Cualquiera de estos tres factores
Riesgo muy alto	T3b-T4	Cualquiera	Cualquiera	
Metastásico	Cualquier T	Cualquier grado	Cualquier PSA	N1M0 o Cualquier N, M1

IV.7.4. Tiempo de duplicación del PSA (PSADT)

Es una herramienta útil para estimar el pronóstico y es una guía en la toma de decisión de tratamiento. Derivado de los mismos datos que la velocidad del PSA (PSAV), que mide la tasa absoluta de cambio, el PSADT se calcula como la pendiente de las mediciones de PSA con el tiempo. El PSADT representa la tasa relativa de cambio de PSA con el tiempo y es el tiempo necesario para que el valor de PSA se duplique. El PSADT tiene en cuenta la naturaleza exponencial del crecimiento del cáncer de próstata y requiere la conversión logarítmica usando la fórmula:⁶

$$PSADT = \frac{\log 2 \times (T2 - T1)}{\log PSA2 - \log PSA1}$$

Klotz et al. han propuesto que el PSADT sea utilizado como un factor en la selección de pacientes para la vigilancia activa. Un PSADT de 3 años o menos se asocia con un riesgo de fracaso bioquímico 8,5 veces mayor después del tratamiento definitivo de un PSADT mayor. *Hanks y col.* utilizaron PSADT como factor predictivo pretratamiento en pacientes tratados con radioterapia externa y encontró que un PSADT de menos de 12 meses afectó negativamente el resultado terapéutico. La mayoría de los informes se han centrado en un PSADT postratamiento para predecir el resultado clínico de los

pacientes con recaída bioquímica después de RT o cirugía. Aunque hay una variación individual considerable, una recurrencia local del tumor tiende a correlacionarse con un PSADT mayor (mediana, 12 a 14 meses), mientras que un PSADT corto (mediana, 4 a 6 meses) es observado recaída metastásica. El PSADT post-tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con RT es similar al observado en los pacientes quirúrgicos.⁶

Luego de RT, las células epiteliales residuales de la próstata pueden producir PSA bajo la estimulación androgénica y los niveles séricos de PSA pueden ser detectados incluso en la ausencia de cáncer de próstata. El nivel de nadir de PSA (nPSA) post-RT se considera que es una variable predictiva similar a los factores de pretratamiento. El nPSA se correlaciona con el nivel de PSA pretratamiento, grado tumoral y el estadio clínico del tumor. Sin embargo, nPSA es un predictor independiente asociado con recaída clínica y/o bioquímica, y con un control del tumor local y metastásico. Alcántara y colaboradores informaron una tasa de metástasis a distancia a 10-años de 4 por ciento frente a un 19 por ciento en los hombres con un nPSA de 12-mes menor o igual a 2 ng / ml frente a un nPSA superior a 2 ng/ml ($p < 0.0001$). Zelefsky y sus colegas informaron una incidencia de metástasis a distancia que fue de 10,3 por ciento y 17,5 por ciento a los 10 años en los hombres que tuvieron un valor nadir de 2-años menor o igual a 1,5 ng / ml frente un nadir mayor de 1,5 ng / ml ($p < 0.002$). Aunque el nivel nadir se puede utilizar para predecir la probabilidad relativa de fallo después de la radiación, no existe un nivel absoluto que puede determinar el éxito o el fracaso después de esta terapia. *Kuban et al.* en un estudio multi-institucional de 4,839 pacientes tratados con EBRT para cáncer de próstata han demostrado que los niveles de nadir progresivamente más bajos se asociaron con una mejoría gradual de PSA en la sobrevida libre de enfermedad.⁶

IV.8. Efectos de la radiación en la próstata y el tejido normal circundante

La próstata es relativamente resistente a la radiación. La irradiación pélvica de la próstata en ausencia de cáncer prostático a dosis de 45 a 65 Gy reduce los niveles del Antígeno Prostático Específico (PSA) en suero hasta un valor medio de 0.5 ng/mL. La respuesta patológica a la irradiación incluye la atrofia del tejido glandular, fibrosis y

cambios vasculares inducidos de manera típica por la radiación. Una reducción significativa de la próstata a altas dosis de irradiación se ve en aproximadamente el 50% de los pacientes. La próstata también puede volverse rígida debido a la fibrosis. Estos cambios no se acompañan usualmente por cambios significativos en la función urinaria a largo plazo, aunque puede ocurrir (posiblemente requiriendo una resección transuretral de la próstata [TURP]) una mejoría o empeoramiento. La estrechez de la uretra es común y aparece sobre todo en pacientes que se han sometido a TURP previo a la radioterapia. El TURP después de la radiación debe ser utilizado con cautela debido a que se ha asociado con altas tasas de incontinencia.⁸⁸

Los efectos adversos por altas dosis de radioterapia en cáncer de próstata están relacionados principalmente con la vejiga y el recto, aunque la dosis a las cabezas femorales también debe considerarse durante la planificación del tratamiento. Efectos secundarios agudos de la vejiga durante el tratamiento y durante 1 a 6 meses después, incluyen el aumento de la nicturia, polaquiuria, disuria, hematuria, urgencia, espasmos de la vejiga y la incontinencia urinaria. Efectos secundarios agudos a nivel de recto incluyen un aumento de la frecuencia del movimiento intestinal, dolor al defecar, rectorragia, espasmos e incontinencia fecal. La eyaculación durante la segunda mitad de la radioterapia es dolorosa. Los síntomas disminuyen considerablemente un mes después de haber culminado la RTE, pero los pueden persistir síntomas crónicos. Los síntomas urinarios persisten por periodos de largos después de la braquiterapia, a veces por más de un año. Las morbilidades agudas y tardías son tradicionalmente graduadas en una escala del 0 al 5 utilizando el criterio del "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) y de las modificaciones del mismo.⁸⁸

Tabla 5.

Las complicaciones tardías son usualmente leves a moderadas, a lo largo de las mismas líneas que los síntomas agudos. La cistitis hemorrágica o el sangrado rectal pronunciado de los vasos telangiectásicos pueden requerir una terapia de coagulación para control. Las complicaciones severas tales como la ulceración o fistula que conduce a la desviación urinaria o colostomía se producen en menos de 1 de 1.000 casos. El riesgo de impotencia a largo plazo es de hasta un 50 por ciento. Las estimaciones de las probabilidades de complicaciones de tejidos normales han

mejorado considerablemente como resultado de los histogramas de dosis-volumen (DVH) basados en correlaciones de estas complicaciones.⁸⁸

Tabla 5. Escalas de gradación de la toxicidad por radiación aguda y tardía

Sistema de toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Toxicidad Aguda*				
Gastrointestinal baja	Aumento de la frecuencia o cambio en la calidad del hábito de defecación no necesitando medicación; malestar rectal no requiriendo analgésicos.	Diarrea o necesitando drogas parasimpaticolíticas (ej., difenoxilato de atropina [lomotil]; secreción mucosa que infrecuentemente requiera de toallas sanitarias; dolor rectal que necesite analgésicos u ocasionalmente narcóticos; sangrado rectal moderado.	Diarrea, necesitando soporte parenteral; secreción mucosa severa, requiriendo el uso extendido de toallas sanitarias; distensión abdominal; dolor rectal, requiriendo frecuentemente narcóticos; sangrado gastrointestinal requiriendo una transfusión.	Obstrucción aguda o subaguda; fistula o perforación; sangrado gastrointestinal, requiriendo más de una transfusión; dolor abdominal o tenesmo, requiriendo desvío gastrointestinal
Urinaria	Frecuencia o el doble de nicturia del nivel basal; disuria no necesitando medicación	Frecuencia o nicturia menos frecuente que horaria; disuria, espasmo vesical necesitando anestésico local (ej., fenazopiridina	Frecuencia o nicturia horaria o más frecuente que una hora; disuria, dolor o espasmo, necesitando narcóticos de manera frecuente;	Hematuria, necesitando más de una transfusión; hospitalización por septicemia debido a obstrucción y/o

clorhidrato	hematuria grosera	ulceración o
[Pyridium]	o requiriendo de una	necrosis de la
narcóticos	transfusión;	vejiga.
ocasionales;	obstrucción	
hematuria grosera	urinaria	
infrecuentemente;	prolongada debido	
sondaje temporal.	a inflamación	
	prostática o	
	coágulos	
	requiriendo	
	sondaje (inclusive	
	suprapúbico)	

Toxicidad

Tardia ↑

Gastrointestinal baja	Exceso de movimientos gastrointestinales, el doble del nivel basal; ligera secesión rectal o sangrado	Hasta de dos antidiarreicos semana; esteroides ocasionales; dilatación ocasional; intermitente toallas incontinencia; analgésicos narcóticos de manera ocasional o narcóticos de manera regular para el dolor	Más de dos por antidiarreicos/ día; al menos un transfusión sanguínea o más de dos coagulaciones por sangrado; enemas de esteroides prolongadas; oxígeno hiperbárico por sangrado o ulceración; dilatación regular; uso persistente de toallas para incontinencia; narcóticos de manera regular por dolor	Disfunción requiriendo cirugía; perforación; sangrado potencialmente mortal
----------------------------------	---	---	---	---

Urinaria

Nicturia, el doble	Frecuencia	Frecuencia severa	Cistitis
--------------------	------------	-------------------	----------

del nivel basal; hematuria microscópica; ligera atrofia mucosa y telangiectasia mínima	moderada; nicturia, mas del doble del nivel basal; telangiectasia generalizada; hematuria macroscópica intermitente; hasta de dos coagulaciones; uso intermitente de toallas para incontinencia; no narcóticos de manera regular o narcóticos de manera ocasional	y disuria; nicturia mas frecuente que una horaria; reducción en la capacidad de la vejiga (150 ml); hematuria frecuente requiriendo al menos una transfusión; ,mas de dos coagulaciones por hematuria; oxigeno hiperbárico por sangrado o ulceración; uso persistente de toallas por incontinencia; narcóticos regulares por dolor	hemorrágica severa o ulceración, requiriendo desvió urinario o cistectomía, o ambas
--	---	---	---

* La escala aguda se basó en los criterios modificados del *Radiation Therapy Oncology Group*.

† La escala tardía se basó en los criterios del *Radiation Therapy Oncology Group* y del *Late Effects Normal Tissue Task Force*.

IV.9. Manifestaciones clínicas, evaluación del paciente y estadiaje

IV.9.1. Signos y síntomas clínicos

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata estadio temprano se encuentran asintomáticos debido a que la mayoría de los canceres se originan en la zona periférica de la glándula. Aun así, un tumor se puede originar en la zona de transición o

extenderse desde la localización periférica a invadir la uretra prostática y producir síntomas obstructivos. Los síntomas resultantes, conocidos como prostatismo, inicialmente consisten en dificultad para orinar, disminución del calibre/fuerza del chorro, intermitencia y sensación de vaciado incompleto. A partir de entonces, el músculo detrusor de la vejiga puede perder la conformidad y pueden desarrollarse síntomas irritativos tales como urgencia, frecuencia, nocturia, disuria e incontinencia. A pesar de que la retención urinaria aguda puede sobrevenir, esta no es más probable que ocurra en pacientes con cáncer de próstata que en la población general.⁶

En efecto, la constelación de síntomas obstructivos ahora referidos como síntomas del tracto urinario inferior son comunes en la población masculina de edad avanzada y con frecuencia están asociados con la hiperplasia prostática benigna o con otros trastornos mecánicos o funcionales de la vejiga urinaria. La hematuria, lo que puede resultar de la afectación tumoral de la uretra prostática o trigono vesical y la hematospermia son signos poco comunes de cáncer de próstata y debe impulsar una mayor investigación para identificar su causa.⁶

La diseminación local extraprostática es a menudo asintomática y puede no percibirse en la exanimación física o radiológica. Aun así, el compromiso extenso de la enfermedad en el tejido periprostático puede producir síntomas como una manifestación tardía del proceso patológico. La fascia de Denonvilliers es una barrera del compromiso rectal, pero pueden ocurrir síntomas similares a estos que ocurren en el cáncer rectal, tales como hematoquecia, constipación o diarrea intermitente, reducción del calibre de las heces o dolor abdominopélvico. La insuficiencia renal puede ocurrir como consecuencia de la obstrucción prolongada de la salida vesical o implicación del trigono vesical por el tumor o tejidos periureterales pueden provocar una hidronefrosis y signos o síntomas debido a la retención de fluido o un desequilibrio hidroelectrolítico. La invasión de los paquetes neurovasculares, diafragma urogenital o componentes estructurales del pene puede resultar en impotencia, dolor perineural o priapismo, respectivamente.⁶

Las regiones pélvicas, axial, y proximal del esqueleto apendicular son los sitios más comunes de propagación de la enfermedad metastásica. Basado en la distribución de la absorción gammagrafía ósea de radionúclidos, en pacientes con metástasis óseas

los lugares predominantes son la columna vertebral (74%), costillas (70%), pelvis (60%), fémur (44%), y la cintura escapular (41%).⁶

El compromiso tumoral de los nódulos para-aórticos y pélvicos es usualmente asintomático y los signos clínicos tales como edema de la pared abdominal, genitales y extremidades inferiores son raramente visibles a menos que exista enfermedad nodal muy voluminosa. Aunque se hayan descrito metástasis en otros lugares anatómicos (tales como la glándula adrenal, hígado, pulmón y piel), los signos y síntomas debido a compromiso funcional son poco comunes.⁶ En los pacientes con enfermedad metastásica avanzada también pueden estar presentes síndromes paraneoplásicos, incluyendo el síndrome de Cushing, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y anomalías de los niveles séricos de calcio, y manifestaciones hematológicas (por ejemplo, anemia, coagulación intravascular diseminada).⁶

IV.9.2. Historia clínica y examen físico

Una historia clínica y el examen físico son componentes fundamentales en la evaluación del paciente y puede ser decisivo en la dirección de más procedimientos de diagnóstico y estadificación. En particular, la investigación detallada sobre las concentraciones urinarias, la función sexual y los síntomas esqueléticos identifica la situación basal del paciente y puede inducir a una mayor investigación y terapia.⁶

Un examen físico completo es esencial y puede revelar metástasis u otras afecciones clínicamente importantes. Un cuidado DRE de la próstata es la piedra angular del examen físico y es un instrumento para la estadificación del tumor.⁶

IV.9.3. Estadíaaje

IV.9.3.1. Clasificación TNM de la AJCC

El cáncer de próstata es clasificado clínicamente por el sistema de estadíaaje TNM de la AJCC, actualmente su 7^{ma} edición, el cual se basa en un hallazgo del DRE. Pueden ser utilizados modelos predictivos para ayudar a guiar el tratamiento. Se han publicado un gran número de grupos de riesgos (ej., *D'Amico*, MSKCC y Seattle) y normogramas (ej., la tabla de *Partin* y MSKCC) para predecir el estadio patológico, el

control bioquímico, la mortalidad específica por cáncer de próstata y el desarrollo de metástasis basados en las revisiones retrospectivas. Generalmente, la mayoría de los grupos de riesgo clasifica a los pacientes según el valor del PSA, el grado de Gleason, el estadio TNM y el porcentaje de cilindros biopsiados positivos. El grupo de riesgo más comúnmente utilizado es uno propuesto por *D' Amico* y sus colaboradores (1998). Esta ha sido adoptada por las guías de la NCCN, la cual divide a los pacientes en muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo, localmente avanzado-muy alto, localmente avanzado con compromiso nodal y localmente avanzado metastásico.⁸⁹

La fórmula de *Roach* (1993) puede ser utilizado para determinar el riesgo de compromiso ganglionar. Las probabilidades de que exista compromiso ganglionar pélvico es = $(2/3) \times \text{PSA} [(\text{Grado Gleason} - 6) \times 10]$.⁸⁹

IV.9.4. Imágenes diagnósticas

IV.9.4.1. Ultrasonografía

La ultrasonografía trasrectal (TRUS) es una herramienta importante para el diagnóstico de cáncer de próstata y puede ser utilizado para identificar anomalías de la glándula prostática y vesículas seminales con la finalidad de estadificación. Aunque el aspecto sonográfico del cáncer de próstata es un área de ecogenicidad disminuida (hipoecoica) en la zona periférica de la glándula, entre el 14 por ciento y 29 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata tienen tumor isoecoico que no puede ser distinguido de forma fiable del tejido normal. Por otra parte, entre los participantes en el cribado de cáncer de próstata que presentan un hallazgo hipoecoico en la TRUS y que se les solicita una evaluación adicional, solo el 17 por ciento a 31 por ciento tenían establecido un diagnóstico de cáncer de próstata mediante biopsia por aguja de la próstata. Una TRUS Doppler realizada con contraste o a color mejora la sensibilidad y especificidad de la detección del cáncer de próstata.⁶

IV.9.4.2. Tomografía computarizada

La TC tiene poco valor en el asesoramiento de los cambios anatómicos intraprostáticos debido al tumor primario, esto se debe a que la neoplasia usualmente tiene la misma atenuación que el tejido glandular normal de la próstata.

En presencia de extensión extraprostática (EPE), los planos de la grasa periprostática pueden ser indistintos o puede haber deformidad de la base vesical, obliteración del ángulo normal entre las vesículas seminales y el aspecto posterior de la vejiga o agrandamiento asimétrico de la(s) vesícula(s) seminal(es). Sin embargo, se debe ejercer precaución al momento de la interpretación de estas imágenes, ya que pueden ser artefactos de la biopsia o el plano entre las vesículas seminales y la vejiga pueden estar oscurecidos por la distensión rectal. Además, la EPE es a menudo microscópica y no se puede detectar con la TC. Esta observación explica en gran parte la baja sensibilidad de este procedimiento (24%), lo que limita su utilidad en la estadificación del tumor primario.⁶

La TC de abdomen y pelvis para valorar los ganglios linfáticos en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata con poca frecuencia produce información valiosa. La TC solo puede detectar anomalías en tamaño de los ganglios linfáticos que pueden resultar de gran afectación tumoral. Como resultado, la sensibilidad diagnóstica de este procedimiento con respecto a la evaluación de los ganglios linfáticos es baja (~25%) y el uso habitual de esta prueba es de poco valor en la asignación del estadio nodal regional en pacientes de bajo riesgo.

En un estudio realizado por Huncharek y Mascot en donde se analizaron las TC de 425 pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de próstata, solo 12 pacientes (3%) presentaron evidencia radiológica de adenopatía. Dado que los pacientes con adenopatías tenían niveles de PSA sérico muy elevados, estos autores concluyeron que la TC no se indica en pacientes con un valor de PSA menor de 20 ng/ml, en los que menos de 1 por ciento tenían adenopatías.⁶

Aunque se recomienda la TC pélvica en pacientes con factores de riesgo alto, tales como un nivel de PSA superior a 20 ng/mL, puntuación de Gleason de 8 o más, o categoría T3 o superior, raramente se encuentra un agrandamiento de los ganglios linfáticos.⁸⁸

IV.9.4.3. Resonancia magnética

En la estadificación del cáncer de próstata, la resonancia magnética (RM) de alta resolución requiere de un equipo de 1,5-T o mayor rango para obtener la relación señal-ruido necesario para obtener imágenes de sección delgada en un pequeño campo de visión. Las secuencias ponderadas en T1 proporcionan un alto contraste entre las estructuras con densidad del agua (por ejemplo, la próstata, vesículas seminales) y grasa y son particularmente útiles para la evaluación de la grasa y venas periprostáticas, los paquetes neurovasculares, tejidos perivesicales y ganglios linfáticos. Las secuencias ponderadas en T2 muestran la anatomía de la zona interna de la próstata y la arquitectura de las vesículas seminales. El cáncer de próstata es normalmente una región focal, periférica de disminución de la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T2 rodeadas por una zona periférica normal (alta intensidad). De vez en cuando, los nódulos de la hiperplasia prostática benigna pueden tener características de señal similares. La extensión extracapsular puede ser identificada por una deformidad del contorno con un margen angulado, una protuberancia irregular, una recámara de la cápsula con la extensión directa del tumor, obliteración del ángulo recto-prostático o asimetría de los paquetes neurovasculares. La invasión a vesículas seminales (SVI) se caracteriza por la baja señal contigua de la extensión del tumor desde la base de la próstata, la extensión tumoral a lo largo del conducto eyaculador, disminución de la señal asimétrica de las vesículas seminales o disminución de la visibilidad de la pared de la vesícula seminal en las imágenes potenciadas en T2.⁶

La RM con bobina endorectal puede definir mucho mejor el área tumoral y orientar sobre la modalidad terapéutica más conveniente.⁶

El estudio de espectroscopía en RM (MRS, por sus siglas en inglés) permite mejorar la especificidad al poder combinar la información anatómica y metabólica en único estudio. En la próstata se obtienen básicamente tres metabolitos, creatina, colina y citrato. El tumor prostático muestra una elevación significativa de la colina y niveles bajos del citrato respecto a la elevación del citrato y bajo nivel de colina en el tejido normal. Los niveles de creatina se utilizan al mantenerse constante tanto en el tejido normal como neoplásico. De aquí que se utilice el cociente: creatina (Cr) + colina (C)

respecto al valor del citrato (Ci) ($Cr + C/Ci$). Cocientes elevados indicarían neoplasia y niveles bajos indicarían benignidad.⁹⁰

IV.9.4.4. Gammagrafía ósea

La enfermedad metastásica clínicamente aparente está limitada en un 80 por ciento a 85 por ciento en los pacientes de próstata metastásico y es observado en un patrón que se correlaciona con la distribución de médula hematopoyética en el adulto. La aparición de metástasis en la gammagrafía ósea (GO) puede ir desde un foco solitario de captación hasta un <<super scan>> en el que el esqueleto completo es afectado uniformemente. El reconocimiento de la última condición, que se distingue por la falta de absorción renal y la excreción del radionucleido es importante debido a que la exploración de lo contrario puede ser interpretada como algo normal. Aunque la gammagrafía ósea es una herramienta de imágenes sensible, otras condiciones pueden también pueden resultar en la captación de radionucleido, tales como, la artritis, fractura ósea y la enfermedad de Paget. En ciertas ocasiones se puede requerir una radiografía o tomografía con ventana ósea, TC o MR para determinar la naturaleza de los hallazgos notados en la gammagrafía ósea.⁶ Se recomienda gammagrafía ósea si el valor de PSA es mayor de 10 ng/mL, aunque algunos podrían argumentar que un nivel de PSA superior a 20 ng/mL es el que debe ser utilizado.⁸⁸

IV.9.4.5. Imagen de anticuerpo monoclonal

La radio-inmuno-centellografía (ProstaScint) con anticuerpos monoclonales marcados con indio 111 es una técnica en la que se emplea un anticuerpo monoclonal marcado frente al antígeno prostático de membrana (PMSA). Este antígeno es una glucoproteína de membrana que se expresa en todas las células del cáncer de próstata y en algunos casos, en el epitelio de la hiperplasia prostática benigna.⁹¹ La calidad de la imagen de ProstaScint se valora en la evaluación pretratamiento de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que se consideran en alto riesgo de propagación de la enfermedad a los nódulos regionales y en el entorno posterior a la terapia cuando hay sospecha de enfermedad residual o recurrente oculta.⁶

IV.9.4.7. Tomografía por emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones utiliza isotopos emisores de positrones conjugados a compuestos para detectar procesos fisiológicos y patológicos. El agente más utilizado en el PET hasta la fecha es el ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa que es captado por los transportadores de glucosa en varios cánceres. El FDG-PET en el cáncer de próstata se utiliza para valorar la progresión de la enfermedad a hueso, mientras que los agentes de PET metionina, acetato o colina marcados con ^{11}C dan muestras promisorias en la estadificación del cáncer de próstata de alto riesgo.⁶

IV.9.5. Pruebas de laboratorio

IV.9.5.1. Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una serina producida por las células epiteliales acinares y ductales normales y por las células neoplásicas de origen prostático. Esta es detectada en suero en una forma inmunológicamente idéntica a las purificadas en los tejidos prostáticos y puede elevarse en los pacientes tanto con desordenes benignos (ej, hiperplasia prostática benigna, prostatitis) o malignos de la glándula prostática.⁶

Aunque el PSA en suero existe en varias formas, el complejo PSA/ α 1-antitripsina predomina, mientras que la forma libre de PSA es menos abundante. Los niveles de PSA pueden exhibir variaciones interensayos y variaciones fisiológicas (es decir, en un propio individuo) que deben considerarse en la interpretación de interpretaciones seriales. El rango de la variación fisiológica es significativamente mayor que en la variación en un ensayo, y es inversamente relacionado a los niveles de PSA, los cuales pueden ser tan altos como 0.298 (95% CI).⁶

La vida media del PSA sérico es de aproximadamente 2.2 (± 0.8) a 3.2 (± 0.1) días, lo que significa que se requiere de varias semanas para que el PSA retorne a su valor de base luego de una manipulación prostática o para que el valor nadir sea alcanzado después de una prostatectomía radical. Aunque el DRE de la próstata, el masaje prostático, la TRUS, eyaculación y la cistoscopia tiene un efecto insignificante en los niveles de PSA sérico, la biopsia prostática causa una elevación inmediata de los

niveles de PSA (promedio de 7.9 ng/mL) que requiere de varias semanas para retomar a su valor de base. La resección transuretral de la próstata (TURP) también causa una elevación del PSA (promedio, 5.9 ng/mL), con un promedio de 17 días que se requieren para llegar a un nuevo valor de base.⁶

Como ya se ha establecido, el PSA sérico pretratamiento es un factor pronóstico importante para predecir el resultado después del tratamiento para cáncer de próstata y el mismo debe desempeñar un papel importante en la consideración de las opciones de tratamiento. En general, cuanto mayor sea el nivel de PSA, es más probable que el tumor se encuentre fuera de la cápsula y en las vesículas seminales o en los ganglios linfáticos, lo cual tiene un impacto importante en la elección del tratamiento.⁶

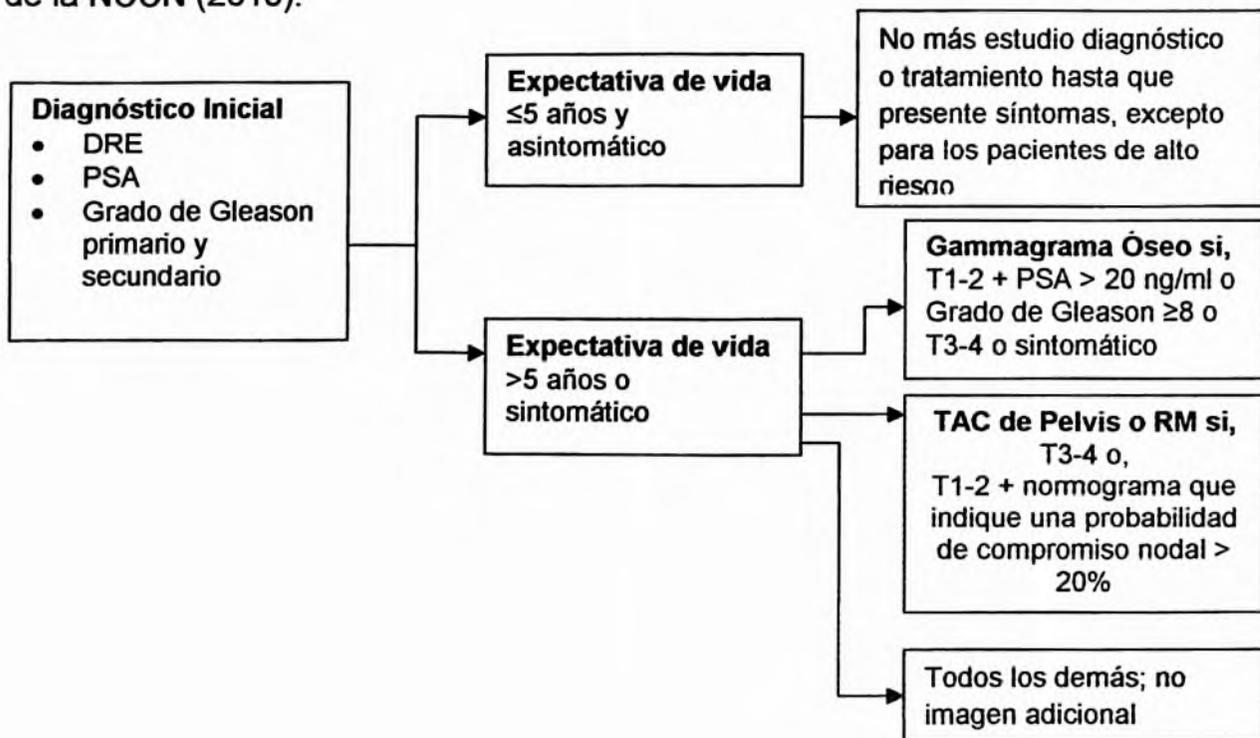
IV.9.5.2. Fosfatasa ácida

Aunque también se produce en los tejidos no prostáticos, el epitelio glandular de la próstata es la fuente dominante de la fosfatasa ácida en los seres humanos. La forma prostática-específica de esta enzima (es decir, PAP) es distinta de otras formas isoenzimáticas y está influenciada por factores hormonales, y su expresión se altera en el estado de privación de andrógenos. Los niveles anormalmente altos de fosfatasa ácida sérica se correlacionan con el estadio clínico tumoral de la enfermedad T3 a T4, de grado tumoral y PSA sérico pretratamiento superior. Desde la introducción de los ensayos para PSA sérico, los análisis de la fosfatasa ácida han disminuido en frecuencia.⁶

IV.9.6. Exámenes de estadificación

La sociedad Americana de Radiología (ACR) y la Amplia Red Nacional del Cáncer (NCCN) han establecido guías para la estadificación preterapia de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata. El esquema propuesto por la NCCN está expuesto en la imagen 4 y debe utilizarse como guía. Sin embargo, las circunstancias clínicas individuales pueden requerir apartarse de estas normas, porque el juicio médico independiente es necesario para satisfacer las necesidades únicas de una situación particular.⁶

Imagen 4. Algoritmo de directrices diagnósticas para el estudio inicial de estadificación de la NCCN (2010).

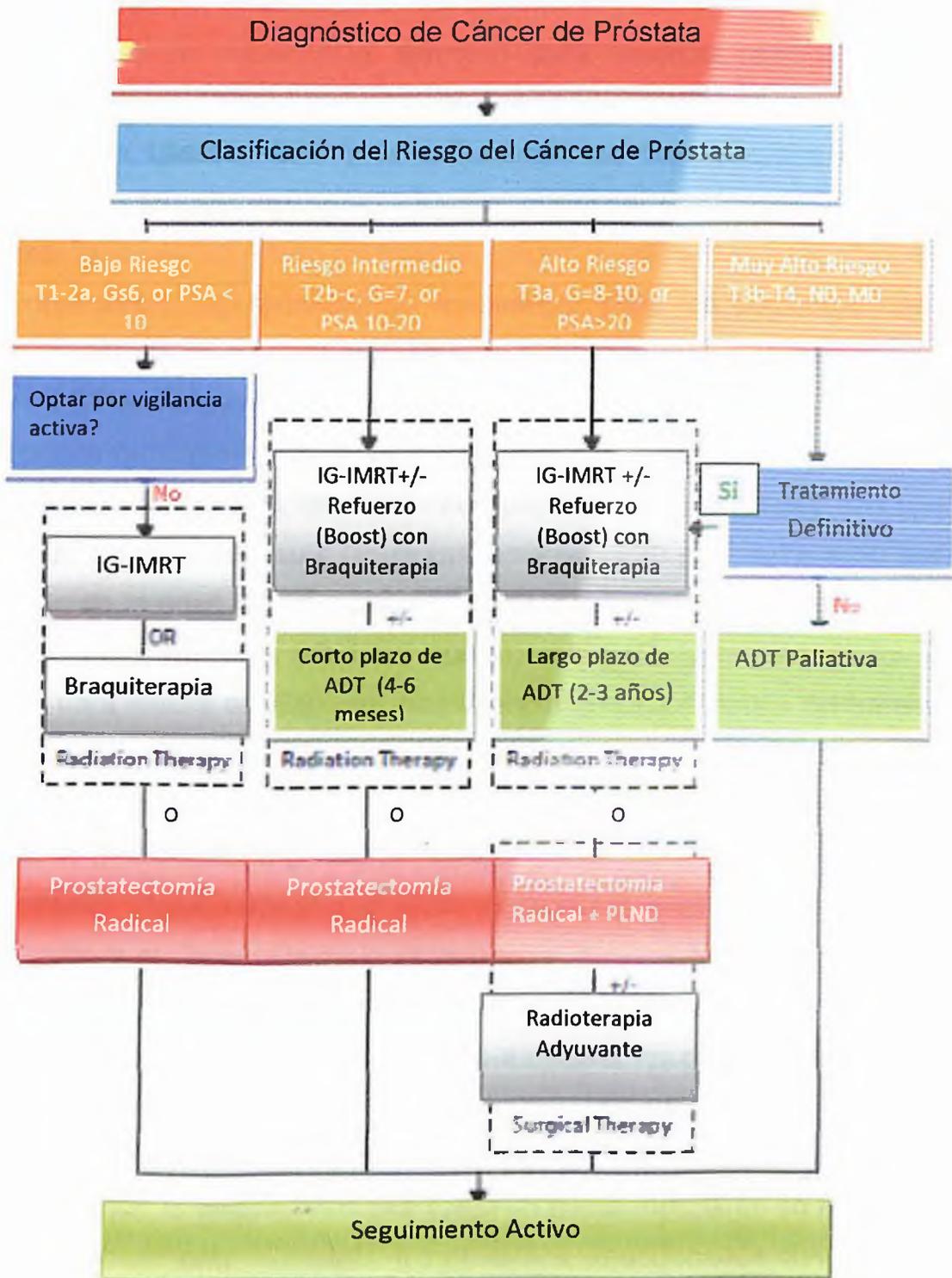


IV.10. Tratamiento

IV.10.1. Principios generales

El manejo óptimo del cáncer de próstata clínicamente localizado es controvertido y a menudo es una fuente de gran frustración y ansiedad para muchos pacientes que se ven obligados a tomar una decisión con respecto a una intervención de tratamiento para su enfermedad. El médico debe ser consciente de que la historia natural de este tumor es variable e influenciada por múltiples factores pronósticos. Todas las diversas formas de terapia para el cáncer de próstata pueden afectar la calidad de vida y la función sexual en diversos grados. En el proceso de asesoramiento y discusión de las opciones terapéuticas, es importante presentar todos los datos disponibles sobre la historia natural de esta enfermedad, la importancia pronóstica del diagnóstico, el potencial beneficio terapéutico de las diversas modalidades, así como las secuelas inmediatas y tardías relacionadas con el tratamiento. Las consideraciones sobre la expectativa y calidad de vida, deben ser discutidas con el paciente y su cónyuge o

pareja.⁶ El siguiente esquema presenta un algoritmo de tratamiento según el riesgo de recaída de la enfermedad:



Sobre la base de los datos disponibles, al comparar los pacientes con características pronósticas similares, no existen diferencias significativas en los resultados bioquímicos

y de la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con estadio temprano de la enfermedad tratados con PR, EBRT o BT con implantes intersticiales.⁶

En el entorno actual de la salud en los Estados Unidos, a menudo no se considera aceptable retrasar el tratamiento definitivo para muchos pacientes con cáncer localizado de la próstata, excepto en pacientes ancianos seleccionados con puntuaciones de Gleason baja y la enfermedad de bajo volumen en base a los resultados de la biopsia, así como para los pacientes con comorbilidades médicas importantes.⁶

Tradicionalmente, las opciones de tratamiento para los pacientes con estadio temprano, el cáncer de próstata clínicamente localizado (estadios T1c o T2) incluyen PR, EBRT o BT con implante intersticial permanente.

Las técnicas quirúrgicas han mejorado de manera significativa con el advenimiento de la operación de preservación de nervios popularizado por *Walsh*, con una menor incidencia de impotencia sexual (aproximadamente el 30 por ciento a 60 por ciento, dependiendo de la edad del paciente, el estadio del tumor y el alcance quirúrgico) en comparación con la clásica PR (casi 100%), así como la mejora de los métodos disponibles para reducir el riesgo de incontinencia urinaria después del tratamiento. Al mismo tiempo, la precisión y la seguridad de la entrega de la EBRT han mejorado significativamente con la aparición de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y el abordaje de la radioterapia guiada por imagen (IGRT).

Los implantes intersticiales permanentes mediante técnicas transperineales guiadas por ultrasonido y el desarrollo de la optimización intraoperatoria conformada para la braquiterapia de próstata ha mejorado de forma constante las distribuciones de dosis de este tipo de tratamiento, lo que ha llevado a mejorar los resultados y la disminución de la toxicidad.⁹²

El cáncer de próstata puede ser tratado con cirugía, radioterapia o una combinación de ambas. Además, la terapia hormonal juega un papel importante en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada. En pacientes seleccionados con enfermedad de muy bajo riesgo, la vigilancia activa puede ser una opción válida.⁹²

IV.10.2. Cáncer de Próstata Localizado (etapa local temprana y localmente avanzado)

IV.10.2.1. Manejo expectante

Es manejo expectante es la estrategia clínica en donde no se persigue una intervención terapéutica inmediata cuando el diagnóstico de cáncer de próstata es establecido por primera vez. Con este enfoque, el tratamiento es retenido hasta el tiempo en que haya progresión de la enfermedad o desarrollo de los síntomas. La conducta expectante se utiliza en todo el mundo y es considerada una alternativa satisfactoria a la utilización de RT primaria o la PR. En virtud de un programa de vigilancia expectante, el tratamiento no curativo se ofrece en el momento de la progresión y consiste principalmente de la terapia hormonal para inducir la regresión del tumor y aliviar los síntomas. Cada vez más, una estrategia alternativa de conducta expectante, la vigilancia activa, está reemplazando a la vigilancia expectante. Considerando que el objetivo de la vigilancia expectante es evitar el tratamiento, el objetivo de la vigilancia activa es individualizar la atención al paciente y tratar solamente a los hombres que tengan un cáncer clínicamente significativo y evitar el riesgo de morbilidad relacionada con el tratamiento en los hombres cuyo cáncer es poco probable que progrese.⁶

La justificación para el manejo expectante está relacionada con la historia natural de la enfermedad, la edad y la comorbilidad de la población incidente, la necesidad percibida (o falta de la misma) para la intervención terapéutica y con los temas de salud relacionados a la calidad de vida. La prueba de PSA se ha traducido en una mayor tasa de <<sobrediagnóstico>> de cáncer de próstata. El sobrediagnóstico se refiere al sesgo de anticipación en el establecimiento de un diagnóstico de cáncer que de otro modo no se detecta durante la expectativa de vida de un hombre. Además, el cáncer de próstata incidental (o latente) se encuentra a menudo en la autopsia de la glándula prostática y, aunque muy común en las personas mayores, se observa hasta en un tercio de los hombres en su cuarta y quinta décadas de vida. La clave de una estrategia de manejo expectante con éxito es la selección adecuada de los pacientes con enfermedad indolente y/o comorbilidades que afectarían su expectativa de supervivencia con respecto a la historia natural del cáncer de próstata.⁶

IV.10.2.2. Vigilancia activa

A diferencia de la vigilancia expectante, las estrategias de vigilancia activa intentan individualizar la decisión de recomendar el tratamiento basado en el riesgo de progresión del cáncer en el curso de vida del paciente.

La clave para una estrategia de vigilancia activa exitosa es la exacta identificación de los pacientes con cáncer clínicamente insignificante, un plan racional de seguimiento y criterios de intervención temprana. *Epstein et al.*⁹³ introdujeron unos criterios de biopsia para predecir un cáncer insignificante que fueron: un estadio clínico T1c, una densidad de PSA de menos de 0,15 ng/mL, no presentar un patrón de Gleason 4 o 5, menos de tres cilindros positivos y presentar menos de un 50 por ciento de cáncer por cilindro involucrado. Sin embargo, un estudio realizado en la universidad de Johns Hopkins y el estudio Europeo para validación de los criterios de Epstein demostraron que existía un porcentaje significativo de pacientes que cumplían con todos los criterios de Epstein para ser catalogados como una enfermedad insignificante y que resultaron no serlos. Por consiguiente, tanto como 20 por ciento a 25 por ciento de los pacientes que tienen cáncer insignificante por los criterios de Epstein se espera que tengan una enfermedad no confinada al órgano. El riesgo de perder un cáncer clínicamente significativo y evitar el tratamiento necesario en un paciente potencialmente curativo es la razón principal de que la vigilancia activa no ha sido adoptada de manera más amplia.⁶

Para identificar con precisión los cánceres que verdaderamente son clínicamente insignificantes, muchas series de vigilancia activa han incluido factores de selección adicionales a los criterios de Epstein. Estos han incluido un valor de PSA absoluto de menos de 10 ng/mL o menos de 15 ng/mL y/o menos de 33 por ciento de los cilindros biopsiados positivos. Aunque no se ha establecido la validación clínica, *Shukla-Dave y col.*⁹⁴ han informado de la utilidad de la incorporación de la RM y la MRS en nomogramas para predecir la enfermedad clínica significativa.⁶

Mientras que en la vigilancia activa, deben ser descritos criterios claros para el seguimiento del paciente. Todas las series publicadas hasta la fecha incluyen una repetición del DRE, la determinación del nivel de PSA y biopsias prostáticas repetidas. El intervalo de un DRE oscila entre los 3 a 6 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses después de los 2 años. Los rangos de frecuencia de pruebas de PSA van

cada 1 a 3 meses durante los primeros 1 a 2 años y luego cada 6 meses. Los intervalos recomendados para la biopsia pueden variar cada 6 o 12 meses durante el primer año, y luego cada año o cada dos años a partir de entonces. Del mismo modo, las indicaciones para el tratamiento deben estar bien definidas antes de recomendar una estrategia de vigilancia activa. Criterios comunes para la aplicación de la terapia incluyen un cambio en la cinética del PSA, tales como un aumento en la velocidad de PSA o una disminución en el tiempo de duplicación del PSA a menos de 2 o 3 años. También se utilizan como disparador para aplicar tratamiento la progresión clínica de un nódulo palpable o detectado por ultrasonografía y/o una patología re-biopsiada con cualquier patrón de Gleason 4 o 5 con más de dos cilindros implicados o más de 50% de cualquier cilindro involucrado con el cáncer de próstata.⁶

Los criterios óptimos de selección para la vigilancia activa aún no se han definido, así como la frecuencia de los exámenes de seguimiento, tales como tacto rectal, la prueba de PSA y la repetición de la biopsia. Estos criterios varían de una serie a otra y el impacto a largo plazo sobre la supervivencia específica de cáncer (CSS) de próstata y la calidad de vida aún queda por determinar. Cabe señalar que, los hombres a menudo experimentan ansiedad debido a su diagnóstico y el miedo de progresión de la enfermedad. Cada vez más, las estrategias de manejo expectante están siendo avaladas por sociedades de especialidades y redes oncológicas. La NCCN recomienda la vigilancia activa en hombres con una expectativa de vida corta. Las directrices de la AUA y la ACS, ambas, recomiendan que los pacientes sean informados sobre la vigilancia activa como alternativa a una intervención curativa.⁶

IV.10.2.3. Prostatectomía radical (PR)

Inicialmente fue descrita por *Young*⁹⁵ en 1905 y popularizada por *Jewett*,⁹⁶ es una opción terapéutica cuando el tumor está confinado a la próstata. En el pasado, de acuerdo con la mayoría de los urólogos, tenía un papel limitado en el tratamiento de la enfermedad extracapsular o afectación de vesículas seminales o ante la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos, sin embargo, más recientemente se ha producido un incremento en el uso de la cirugía para la enfermedad localmente avanzada. Se utilizan dos abordajes clásicos: retropúbica y perineal. El procedimiento consiste en la

eliminación completa de la próstata y su cápsula que rodea junto con las vesículas seminales, la ampolla y el conducto deferente. La próstata se extrae completamente mediante la escisión de la uretra en la unión prostatomembranosa, sin dejar tejido prostático residual en el ápice. Se prefiere la vía retropúbica por muchos cirujanos urológicos, este procedimiento también facilita el acceso para realizar una linfadenectomía pélvica bilateral.⁶⁰

En los últimos 5 a 10 años ha habido un creciente interés y práctica de los abordajes laparoscópicos y robóticos de la PR, tanto en Estados Unidos como en Europa. Las ventajas citadas sobre el uso del procedimiento laparoscópico frente al enfoque abierto incluyen la mejora de la visualización de la anatomía por una magnificación óptica, menor pérdida de sangre, menos dolor postoperatorio y más rápida reanudación de las actividades normales. Los resultados funcionales y oncológicos preliminares con este enfoque se comparan favorablemente con los obtenidos en las PR de abordaje abierto.

El sistema quirúrgico robótico Da Vinci (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) utiliza tres brazos robóticos multiarticulados, con un brazo de control del endoscopio binocular y los demás brazos controlan los instrumentos. Este sistema es controlado por el cirujano, que puede estar en una ubicación remota de la paciente, sentado en una consola operativa.

La vista estereoscópica del campo operatorio proporciona al cirujano la visualización tridimensional con una magnificación de 10 veces. Movimientos finos y precisos de los instrumentos que se pueden lograr y el temblor fisiológico puede ser eliminado.

En una reciente comparación de los abordajes de las PR abiertas contra las laparoscópicas asistidas por robot no hubo diferencias significativas en las tasas de complicaciones perioperatorias y resultados en cuanto a control tumoral entre los diversos abordajes quirúrgicos.⁹⁷ Entre 239 pacientes evaluados con una mediana de seguimiento de 50 meses, los resultados de control bioquímico a los 5 años fue del 88 por ciento para la prostatectomía abierta y el 88 por ciento y el 90 por ciento para la prostatectomía laparoscópica asistida por robot, respectivamente. La incidencia de márgenes positivos también fue similar entre los diferentes enfoques.⁶⁰

IV.10.2.4. Radioterapia externa o teleterapia

La radioterapia se ha utilizado como terapia curativa para cáncer de próstata clínicamente localizado durante casi un siglo. Con el advenimiento de los sistemas de teleterapia con megavoltaje en la década de 1960, la radioterapia externa (EBRT, por sus siglas en inglés) se convirtió en un abordaje terapéutico estándar para los hombres con cáncer de próstata no metastásico. Durante las últimas 2 décadas, los avances importantes en los métodos de entrega de EBRT como son la radioterapia conformada 3D (3D-CRT), la IMRT, la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) y la RT de haces de protones han contribuido a una mejora en la proporción terapéutica de hombres con cáncer de próstata. Del mismo modo, los métodos de braquiterapia han mejorado con los avances en las técnicas de imagen, software de planificación de tratamiento y métodos de entrega para el cáncer de próstata localizado. En la actualidad, el oncólogo radioterapeuta tiene varias opciones de radioterapia disponibles para aplicar en el manejo de los hombres con cáncer de próstata.⁶

Se refiere a radioterapia convencional de haz externo (EBRT) a un método de planificación de tratamiento en el cual la próstata y otros tejidos diana se identifican por la anatomía de las estructuras circundantes (por ejemplo, puntos de referencia óseos y mejorado con realce de las vísceras).⁶

Recientemente, el desarrollo de modalidades de formación de imágenes sofisticadas, en particular la TC, junto con ordenadores de planificación de tratamiento de RT permite la localización precisa de la glándula prostática y de otros tejidos diana con respecto al haz de tratamiento. Por lo tanto, la definición precisa del volumen blanco de destino 3D fue posible y las definiciones de campos de tratamiento de radioterapia individualizados fueron diseñados para conformar la distribución de dosis (es decir, la RT conformada) a la forma del volumen de destino. Sin el beneficio de las técnicas de irradiación conformada, las dosis de radiación por lo general no pueden exceder de una dosis prescrita de 70 Gy sin un aumento asociado en la tasa de toxicidad intestinal o vesical.⁶

La IMRT es una técnica que utiliza múltiples ángulos de haz y una planificación computarizada basada en TC para conformar la dosis a la próstata tan estrechamente como sea posible, evitando de este modo las estructuras normales a su alrededor.

Durante la IMRT una parte del campo de radiación está bloqueado o modulado en momentos y lugares especificados para optimizar la fluencia de la radiación al objetivo mientras limita la dosis a las estructuras críticas adyacentes (es decir, la vejiga y el recto).⁶

IV.10.2.4.1. Técnicas 3D-CRT e IMRT

A finales de 1980, las técnicas de tratamiento tridimensional (también conocidas como conformadas) se convirtieron en cada vez más disponibles. Aunque estas técnicas varían en algunos aspectos, comparten ciertos principios comunes que ofrecen ventajas significativas sobre las técnicas de tratamiento convencionales. Las imágenes de TC basadas en referencias de posición del paciente reproducibles se utilizan para localizar la próstata y los órganos normales y para generar reconstrucciones de alta resolución del paciente en 3D. Las direcciones campo de tratamiento se seleccionan usando técnicas de "beam's eye-view" y los campos se moldean para ajustarse a la volumen blanco (volumen de destino) definido en la TC del paciente, minimizando de este modo el volumen de tejido normal irradiado. La simulación, planificación y tratamiento de la radioterapia conformada incorporan diversas maniobras adicionales para reducir las incertidumbres de tratamiento y mejoran la reproducibilidad de la configuración necesaria durante un curso prolongado de la terapia.⁶⁰

IMRT es un refinamiento relativamente reciente de las técnicas de conformación 3D que utiliza campos de tratamiento con patrones de intensidad de radiación altamente irregulares para entregar distribuciones radiación conformadas exquisitamente. Estos patrones de intensidad se crean utilizando sistemas de planificación <<inversa>> o de <<optimización>> computarizados. En vez de definir cada forma del campo y peso como se hace en la planificación del tratamiento convencional, cuando se planifica el tratamiento con IMRT se especifica la dosis deseada al objetivo/blanco y la de los tejidos normales usando descripciones matemáticas conocidas como <<limitantes>> o <<objetivos>>. Los métodos de optimización sofisticados se utilizan para determinar el patrón de intensidad para cada campo de tratamiento que se traduce en un distribución de la dosis tan cerca de las limitaciones definidas por el usuario como sea posible.⁶⁰

La entrega de un patrón de intensidad IMRT requiere un aparato de conformación de haz controlado por ordenador en el acelerador lineal conocido como un colimador multiláminas (MLC). El MLC se compone de muchas hojas o laminas pequeñas, plomadas que se mueven de forma individual y que pueden crear formas de haz arbitrarias. El MLC se utiliza para la entrega IMRT tanto en modo estático denominado "Step and Shoot", que se compone de varios campos pequeños de forma irregular entregados en secuencia, o un modo dinámico (colimador multiláminas dinámico), con las laminas en movimiento durante tratamiento para crear el patrón de intensidad irregular requerido. Desde su creación, la IMRT se ha convertido en un método común e importante para el tratamiento del cáncer de próstata y a través de su capacidad para ajustar la radiación conforme al objetivo, ha facilitado una escalada de dosis.⁶⁰

IV.10.2.4.2. Recaída bioquímica

Estudios más modernos incorporan tanto la prueba de PSA sérico pretratamiento como la de postratamiento en el análisis de los resultados para definir mejor los grupos pronósticos y el estado libre de la enfermedad. Los niveles en serie de PSA y el punto límite de supervivencia libre de recaída por PSA se han convertido en los nuevos puntos de referencia para evaluar la eficacia del tratamiento. En la era del PSA, para el estudio de los resultados a largo plazo después de la radioterapia externa, seis instituciones combinaron los datos y utilizaron la definición de fracaso del PSA, definida por la ASTRO (1996), como el punto final de análisis. El estadio tumoral, la puntuación de Gleason, el nivel de PSA pretratamiento y el nadir de PSA después del tratamiento fueron todos establecidos como factores importantes en el resultado. En un estudio de seguimiento con datos de nueve instituciones se incluyeron 4,839 pacientes con estadio T1-T2 de cáncer de próstata, que fueron tratados entre 1986-1995 con una mediana de 6,3 años de seguimiento, con el propósito de valorar los resultados del tratamiento. Durante este período de estudio se usó la técnica convencional (70%) en los primeros años y la terapia conformada (30%) en los años más recientes. Un 16 por ciento de los pacientes fue tratado con 60-65 Gy, 54 por ciento de 66-70 Gy, 19 por ciento de 70-72 Gy, 10 por ciento de 73-78 Gy y el 1 por ciento por encima de 78 Gy. En el estudio de la relación de recurrencia bioquímica a la recaída clínica, este esfuerzo

multi-institucional informó que un 49 por ciento a 78 por ciento de los pacientes fueron clínicamente libres de enfermedad a los 5 años y un 46 por ciento a 58 por ciento estuvieron libres de enfermedad a los 10 años después del fracaso del PSA, según el grupo de riesgo. Esto confirma además el hecho de que el fracaso clínico puede ocurrir tarde y que el uso de las pruebas de PSA post-tratamiento mejora la precisión a la hora de evaluar la presencia de la enfermedad.⁶

IV.10.2.4.3. Escalada de dosis

Se ha hecho evidente que la EBRT planificada tradicionalmente usando los niveles de dosis convencionales no tiene la capacidad de erradicar completamente la enfermedad prostática local en la mayoría de los pacientes tratados. Con el creciente uso de la planificación conformada 3D y la disponibilidad de IMRT, las dosis prescritas pueden ser entregadas con mayor confianza a la próstata y dar lugar a resultados mejorados. Ensayos aleatorios de fase III y varios ensayos de una sola institución han confirmado la ventaja de una alta dosis de EBRT en los pacientes con cáncer de próstata localizado. Estos ensayos han demostrado las ventajas de control bioquímico a largo plazo, especialmente en los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto riesgo. Más recientemente, sin embargo, algunas actualizaciones de estos estudios han indicado un beneficio de la aplicación de niveles de dosis de radiación más altas, incluso para los pacientes con enfermedad de riesgo favorable (bajo riesgo).⁶⁰

IV.10.2.4.4. Hipofraccionamiento y tiempo de duración de tratamiento

Los datos preclínicos y clínicos han sugerido que el tratamiento radioterapéutico del cáncer de próstata puede ser mejorado con hipofraccionamiento (mayor dosis por fracción con un curso general de la terapia acortado). A diferencia de otros cánceres epiteliales, se ha especulado que la relación α/β del cáncer de próstata es menor que la de los tejidos normales circundantes. Una baja relación α/β implica la sensibilidad de un tumor al tamaño de la fracción y, por lo tanto, un tamaño de la fracción mayor que lo usual (1,8 a 2,0 Gy) ofrece una ventaja terapéutica. El uso inicial del hipofraccionamiento fue motivado por preocupaciones de los costos y la disponibilidad de recursos y no relacionado con la expectativa de una ventaja biológica. La

sugerencia inicial de que la relación α/β para el cáncer de próstata es de aproximadamente 1,5 vino de un análisis computacional de los resultados de pacientes que comparaba hombres tratados con las semillas permanentes de braquiterapia de la próstata a una dosis de 145 Gy y un grupo de hombres tratados con EBRT de fraccionamiento convencional a dosis de 70 a 74 Gy. *Fowler* y colaboradores calcularon una estimación similar de una relación α/β de 2 Gy con hombres tratados con radioterapia externa y la braquiterapia de próstata, ya sea monoterapia con yodo-125 (^{125}I) o paladio-103 (^{103}Pd).⁶

Una crítica muy citada de los análisis anteriores son las incertidumbres asociadas a los estudios retrospectivos en general, así como la utilización de los datos agrupados de diversas instituciones y la inclusión de la braquiterapia en el que heterogeneidades dosis son sustanciales. Además, la repoblación del clonogen tumoral y la hipoxia tumoral pueden confundir aún más el cálculo preciso de los coeficientes α/β .⁶ Tabla 6.

La creciente disponibilidad de la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) ha alentado a algunos investigadores a explorar programas de fraccionamiento cada vez más agresivos. Con la localización estereotáctica, la imagen de orientación diaria y en tiempo real y estrictas restricciones normales de dosis a los tejidos, se ha establecido que la entrega de SBRT es factible en el manejo del cáncer de próstata en etapa temprana.⁶

Tabla 6. Ensayos de hipofraccionamiento: programas y dosis equivalentes en 2 Gy/fracción.

Estudio y localidad o institución	No. Pacientes	Dosis/Tamaño por fracción/No. Fracción	Dosis Equivalente Total en 2 Gy (EQD2)		Seguimiento promedio (meses)	Riesgo Interno	Toxicidad tardía Grado ≥ 2 (%)	
			$\alpha/\beta = 1.5$ (Tumor)	$\alpha/\beta = 3$ (Efectos Tardíos)			GI	GU
Livsey et al,	705	50 Gy / 3.13 Gy / 16	66 Gy	61.3 Gy	60	56 (5 años)	5	9

Manchest er								
Akimoto et al, Gumma	52	69 Gy / 3 Gy / 23	88.7 Gy	82.8 Gy	33	—	25	—
Tsuji et al, Chiba	201	66 GyE / 2/3 GyE / 20 (iones de carbon)	90.5 Gy	83.1 Gy	30	97	2	6
Higgins et al, Edinburgh	300	52.5 Gy / 2.625 Gy / 20	61.9 Gy	59.1 Gy	12	55	—	—
Soete et al, Jette, Belgium	36	56 Gy / 3.5 Gy / 16	80 Gy	72.8 Gy	—	—	—	—
Martin et al, Princess Margaret Hospital	92	60 Gy / 3 Gy / 20	77.2 Gy	72 Gy	36	85	4	3
Kupelian et al, Cleveland Clinic	770	70 Gy / 2.5 Gy / 28	80 Gy	77 Gy	45	85	4.5	5.3
Ritter et al, Wisconsin	100	64.7 Gy / 2.94 Gy / 22	82.6 Gy	77 Gy	38	95	8.5	1
	100	58.1 Gy / 3.63 Gy / 16	85.1 Gy	77 Gy	24	—	—	—
	80 (activa)	51.6 Gy / 4.3 Gy/12	85.5 Gy	75 Gy	14	—	—	—
Lukka et al, NCIC	466	52.5 / 2.625 Gy / 20	61.9 Gy	59.1 Gy	68	40	1.3	1.9
	470	66 Gy / 2 Gy / 33	66 Gy	66 Gy	—	—	—	—
Yeoh et al, Adelaide	108	55 Gy / 2.75 Gy / 20	66.8 Gy	63.2 Gy	48	57.4	*	*
	109	64 Gy / 2 Gy /	64 Gy	64 Gy	—	55.5	—	—

		32						
Pollack et al,	150	70.2 Gy / 2.7 Gy / 26	84.2 Gy	80 Gy	—	—	—	—
Fox Chase	150	76 Gy / 2 Gy / 38	76 Gy	76 Gy	—	—	—	—
RTOG www.rtog.org/ members/ protocols/ 0415/0415.pdf	En curso (de 1067 pacientes)	70 Gy / 2.5 Gy / 28	80 Gy	77 Gy	—	—	—	—
		73.8 Gy/1.8 Gy/41	69.6 Gy	70.8 Gy	—	—	—	—
Khoo et al, MRC	En curso (de 3200 pacientes)	57 Gy/3 Gy/19	73.3 Gy	68.4 Gy	—	—	—	—
		60 Gy/3 Gy/20	77.2 Gy	72 Gy	—	—	—	—

* Puntuación alternativa

bDFS, sobrevida libre de enfermedad bioquímica; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario.

IV.10.2.4.5. Radioterapia adyuvante vs. radioterapia de rescate

El argumento a favor de la radioterapia adyuvante (ART) es que los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (PSM) o extensión extracapsular (ECE) después de la prostatectomía radical tienen un mayor riesgo de recurrencia local. Sin embargo, también se sabe que esto no significa que todos los que tengan ECE o PSM necesariamente presenten una recurrencia local inevitable.⁶⁰

El tratamiento óptimo para los pacientes con alto riesgo de recidiva local después de la prostatectomía radical (es decir, aquellos con PSM sustanciales, con ECE, con la participación de las vesículas seminales o una combinación de ellos) sigue siendo un tema polémico. Hay que destacar que la controversia se refiere a los pacientes con los márgenes de resección positivos <<sustancialmente>> o <<de manera significativa>> en múltiples sitios, en oposición a margen positivo unifocal en el ápex. En este último caso, existe un acuerdo general en que la observación más que la radioterapia adyuvante precoz (ART, por sus siglas en inglés) es preferible. El debate principal es

entre la ART temprana y la radioterapia de rescate (SRT, por sus siglas en inglés) con recaída bioquímica o clínica en aquellos que están en mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.⁹⁸

En realidad, los beneficios de la radioterapia temprana están bien establecidos. Existe evidencia de nivel I que la ART es aceptable, con toxicidad transitoria (cuando se presenta) bien tolerada, la cual se disipa con el tiempo. Las mejores condiciones para resultados óptimos se producen cuando el nivel de PSA es muy bajo o indetectable, es decir, en el tratamiento adyuvante real.⁹⁸

Existe una ventaja de supervivencia global cuando se compara la ART precoz con la observación y el tratamiento tardío. Así, las principales críticas y preocupaciones con respecto a la ART han ido desvaneciéndose, ya que, existen pruebas convincentes y de mucho peso para apoyar el uso de la radioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia del tumor después de la prostatectomía radical. Los pacientes con bajo riesgo de recidiva tumoral deben ser observados de manera vigilante y observar a la primera señal de fracaso bioquímico o clínico, ART debe ser instituido para optimizar la respuesta al tratamiento.⁹⁸

Si bien no hay estudios de fase III en la orientación de la elegibilidad, la radioterapia de rescate se indica si el riesgo estimado de enfermedad local persistente es suficientemente alto y el riesgo de metástasis a distancia es bajo. La ausencia de herramientas de diagnóstico adecuadas para detectar la enfermedad a niveles tan bajos de PSA se opone a cualquier certeza en el sitio de la falla. Los predictores que favorecen a la enfermedad local incluyen: los márgenes quirúrgicos positivos, el intervalo libre de enfermedad medido por un PSA indetectable de > 1 año, Gleason < 8, tiempo postoperatorio de doblaje del PSA > 10 meses y un PSA pre-radioterapia <1 ng/ml.⁹⁹ Entre los exámenes de investigación se pueden incluir una gammagrafía ósea, tomografía computarizada del abdomen y pelvis, una biopsia del lecho prostático y/o un análisis de ProstaScint. Esto dependerá en gran medida del nivel de PSA actual.⁸⁹

IV.10.2.4.6. Dosis, fraccionamiento y energía del haz de radiación

Para los haces de fotones, debe ser utilizada una energía entre 6-18 MV, dependiendo del grosor del paciente.⁸⁷ La dosis recomendada para el cáncer de

próstata es de al menos 72 Gy al PTV, la cual debe ser entregada en 1.8 a 2.0 Gy por fracción. La dosis total varía de centro en centro y está basado en la disponibilidad, el tipo de sistemas de focalización, IMRT y el nivel de comodidad del clínico. Con la IGRT, la dosis mínima que debe escalarse es al menos 78 Gy.

Generalmente, existen dos métodos de prescripción utilizados en los ensayos de escalada de dosis. Algunos estudios tienen una prescripción en el isocentro (ej, 100%), lo que significa que la dosis mínima en el PTV es menor (usualmente 95%). Otros estudios prescriben una dosis mínima al PTV, lo que significa que la dosis máxima dentro del PTV será mayor. Es fundamental destacar esta diferencia al comparar ensayos.⁸⁹

Para radioterapia adyuvante, la dosis recomendada es de 64-66 Gy al lecho prostático. El tratamiento con RT a toda la pelvis (45-50 Gy) junto con deprivación de andrógenos debe considerarse en pacientes con características de alto riesgo, tales como, Gleason 8-10, PSA > 20 ng/ml, enfermedad pT3a-b y compromiso patológico del drenaje linfático. Para radioterapia de rescate, la dosis recomendada es de 68-70 Gy al lecho prostático. Deben considerarse la RT a toda la pelvis (45-50 Gy) y deprivación androgénica con características de alto riesgo mencionadas anteriormente.⁸⁹

IV.10.2.4.7. Radioterapia pélvica nodal profiláctica

El éxito del tratamiento de cáncer de próstata depende en parte de las estimaciones precisas de la etapa clínica. El plan terapéutico y beneficio absoluto de la radioterapia pélvica dependen en gran parte del riesgo absoluto de la participación del cáncer de próstata en los ganglios linfáticos de la pelvis (LNs). Por ejemplo, los pacientes con un bajo riesgo de compromiso de los nódulos linfáticos se podría omitir la radioterapia pélvica de una forma segura. Muchos investigadores han creado herramientas para la predicción de la enfermedad extraprostática y la participación de los LN. Una herramienta ampliamente utilizada es una fórmula lineal creado *por Roach et al.*: la fórmula Roach (RF), define el riesgo de compromiso de los LN pélvicos, así como, dos formulas más que definen el riesgo de invasión a vesículas seminales y de invasión capsular.¹⁰⁰

IV.10. 12.4.8. Fórmulas de Roach

El riesgo de invasión se calcula utilizando estas fórmulas a través del nivel de PSA y la puntuación de Gleason:

- Riesgo de Invasión Capsular = $(\frac{2}{3}) \times \text{PSA} + [(\text{GS} - 3) \times 10]$
- Riesgo de Invasión a Vesículas Seminales = $\text{PSA} + [(\text{GS} - 6) \times 10]$
- Riesgo de Metástasis a Nódulos Linfáticos = $(\frac{2}{3}) \times \text{PSA} + [(\text{GS} - 6) \times 10]$

La fórmula de Roach (RF) ha sido criticada por sobreestimar el riesgo de compromiso nodal. Otros investigadores han realizado una modificación de la RF utilizando coeficientes de ajuste simplificados: la fórmula de Nguyen (NF). Desafortunadamente, la NF no toma en cuenta la interacción entre el grado de Gleason, el PSA y el estadio T en la estimación del riesgo de compromiso de LN, ya que, ésta todavía se basa en la RF, no toma en cuenta el estadio T.

Debido a esto, los investigadores de la Escuela de Medicina de Yale crearon una fórmula más precisa para la predicción del riesgo de compromiso nodal.⁸⁷

IV.10.2.4.9. La fórmula de Yale (YF)

Se distingue por su facilidad de uso, ya que toma en cuenta la interacción entre el grado Gleason y el PSA, y el grado de Gleason y el estadio T en la estimación del riesgo de compromiso nodal. Además, tiene una mejor combinación de la estratificación del riesgo preciso y robustez con disección LN extendida, e identificó más de tres veces el número de pacientes de alto riesgo en comparación con el NF.¹⁰⁰

$$(\text{GS}-5) \times (\frac{\text{PSA}}{3} + 1.5 \times T)$$

IV.10.2.4.10. Fenómeno de rebote del PSA

El rebote de PSA es un aumento temporal en el nivel de PSA después de la radioterapia. Ensayos recientes demostraron que los pacientes que muestran un rebote de PSA no están en un mayor riesgo de recaída en comparación con aquellos que no muestran un aumento temporal. Entre un tercio y la mitad de los pacientes experimentan un PSA rebote con independencia de la técnica aplicada (es decir,

radioterapia externa o braquiterapia), y puede ocurrir en cualquier momento entre aproximadamente 1 y 3 años después del tratamiento. La magnitud del rebote se encuentra en el rango de 0,5-2 ng/ml y puede durar desde unos pocos meses hasta alrededor de un año. No se conoce la razón para el rebote. La recuperación de la testosterona después del tratamiento hormonal puede causar un rebote del PSA en pacientes que reciben terapia de deprivación de andrógenos junto con radioterapia.⁸⁷

IV.10.2.4.11. Complicaciones

Las complicaciones que ocurren durante o después de la radioterapia externa se pueden agrupar en cuatro grandes categorías: intestinales, urinarias, sexuales y de otro tipo. Toxicidad intestinal que ocurre durante la RT se manifiesta como una enteritis aguda debido al efecto de la irradiación en el intestino delgado y grueso. La gravedad de este efecto secundario es proporcional al volumen de intestino que se encuentre incluido en los campos de tratamiento pero, por lo general, se controla bien con el uso de medicamentos antidiarreicos y preparaciones tipo esteroides locales para la proctitis. Después del tratamiento, cualquiera de estos síntomas por lo general, vuelve al estado basal en 2 a 4 semanas. Sin embargo, una lesión de largo plazo se puede producir en una pequeña proporción de los pacientes, y esto puede manifestarse como diarrea persistente, tenesmo, estenosis rectal/anal o hematoquecia; en raras ocasiones puede verse una úlcera, obstrucción o perforación intestinal. El sistema de morbilidad tardía de la RTOG (> 90 días después de la finalización de la RT) se muestra en la Tabla 7 con la modificación *del Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT)* [LENT-RTOG. Una revisión reciente llevada por el *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)* se dirigió a la vez a la relación del volumen con la dosis asociada con la toxicidad de radiación en el tratamiento de un amplio espectro de tumores malignos. Las restricciones de dosis a tejidos normales recomendadas por este grupo se resumen en la Tabla 8. Cabe destacar que la mayoría de las restricciones de tejido normal se derivan del fraccionamiento común/normal y las técnicas de conformación 3D. El uso de hipofraccionamiento y técnicas que son más conformacionales que la 3DCRT, tales como la IMRT o la terapia de protones, pueden requerir modificación de estas limitaciones.⁶

Tabla 7. Sistema de calificaciones según el criterio del *Radiation Therapy Oncology Group*).

Grado	Criterio o Síntomas
Sistema de clasificación RTOG para morbilidad tardía de radioterapia	
1	Síntomas leves que no requieren tratamiento
2	Síntomas que responden al manejo ambulatorio simple, el estilo de vida (estado funcional) no se ve afectado
3	Síntomas molestos que alteran el estilo de vida del paciente (estado funcional) La hospitalización para el diagnóstico o intervención quirúrgica menor (por ejemplo, una dilatación uretral) puede ser necesaria
4	Intervención quirúrgica mayor (ej., laparotomía, colostomía, cistectomía) o hospitalización prolongada
5	Complicación fatal
Sistema de clasificación de complicación LENT-RTOG modificado para toxicidad rectal tardía	
1	El exceso de movimientos intestinales dos veces basal leve secreción rectal o sangre
2	> 2 antidiarreicos / semana; ≤ 2 coagulaciones, corticosteroides ocasionales o dilatación, el uso intermitente de toallas sanitarias, el uso regular de los calmantes no narcóticos o narcóticos ocasionalmente
3	> 2 antidiarreicos / día; > 2; coagulaciones; ≤ 1 enemas de esteroides diarios de manera prolongada, el oxígeno hiperbárico, dilatación regular; toallas sanitarias diarias, narcóticos Regulares.
4	Disfunción que requiere de cirugía; perforación, hemorragia potencialmente mortal
5	Toxicidad fatal

LENT, Late Effects Normal Tissue Task Force; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

Tabla 8. Recomendaciones de dosis para el órgano a riesgo por el QUANTEC

Órgano	Punto de partida	Parámetros de Dosis (Gy0 o Dosis/Volumen)	Tasa (%)
Recto	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 2	V50 $<50\%$	<15
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 3		<10
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 2	V60 $<35\%$	<15
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 3		<10
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 2	V65 $<25\%$	<15
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 3		<10
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 2	V70 $<20\%$	<15
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 3		<10
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 2	V75 $<15\%$	<15
	Toxicidad rectal tardía grado ≥ 3		<10
Vejiga	Toxicidad vesical tardía ≥ 3	V65 $\leq 50\%*$	
		V70 $\leq 35\%*$	
		V75 $\leq 25\%*$	
		V80 $\leq 15\%*$	
Bulbo peniano	Disfunción eréctil	Dosis promedio al	<35

	severa	95% del bulbo peniano <50 Gy	
		D90 <50 Gy	<35
		D60-70 <70 Gy	<55

*Basado en las guías de dosis de la RTOG 04-15.

La mayoría de los pacientes experimentan algún grado de toxicidad urinaria durante la radioterapia de haz externo. Los síntomas de cistitis/uretritis se caracterizan por la frecuencia urinaria, urgencia, dificultad para orinar, disminución de la fuerza de la corriente y disuria. Estos síntomas son generalmente leves a moderados y desaparecen de 2 a 4 semanas después de terminar el tratamiento. Las secuelas a largo plazo que sean significativas son poco comunes, pero puede tomar forma de cistitis, hematuria, estenosis uretral y/o contractura vesical.⁶

Aunque las complicaciones rectales a largo plazo eran típicamente aceptables para las dosis más bajas de radiación (<5% toxicidad grado 2 o mayor para los pacientes en el rango de dosis de 64-Gy a 70 Gy), el uso de dosis más altas de EBRT sin modificaciones en la técnica de radiación da lugar a un nivel inaceptable de complicaciones a largo plazo. Storey *et al.*,¹⁰¹ usando datos del estudio aleatorizado de dosis-respuesta con 3DCRT del M.D Anderson, evaluó la cantidad de recto que podría ser tratada a una dosis de 70 Gy mientras mantenía las tasas de complicación de vejiga y recto en un nivel razonable. Este análisis mostró que las complicaciones rectales grado 2/3, que eran principalmente de grado 2, hizo, de hecho, que aumentara con 78 Gy en comparación con 70 Gy. De acuerdo con la última actualización, 26% de los pacientes tratados con 78 Gy desarrollaron complicaciones en comparación con el 12 por ciento de los tratados a 70 Gy. Sin embargo, también se demostró que esta tasa de complicaciones podría ser minimizada con una disminución de la cantidad de recto tratada por encima de 70 Gy. Si el 26 por ciento o menos del volumen rectal fue tratado con 70 Gy o más, entonces, se produjeron complicaciones grado 2/3 en el 13 por ciento de los pacientes, en comparación con el 51 por ciento de los pacientes al que les fue tratado más del 26 por ciento del volumen rectal con este nivel de dosis. En los pacientes tratados con 3DCRT, las complicaciones rectales grado 3 (siendo

principalmente sangrado rectal, pero más severo) se producen en menor frecuencia (1% a 7% de los pacientes tratados). En un análisis de pacientes tratados en el ensayo holandés de escalada de dosis, *Peeters et. al.*¹⁰² informaron una asociación de incontinencia fecal con la dosis dada a 3 cm distal de la pared del canal anal, mientras que el sangrado rectal y la alta frecuencia de evacuaciones se asociaron con la dosis a la pared anorrectal. Los factores clínicos asociados con el riesgo de complicaciones incluyen diabetes mellitus, hemorroides, enfermedad inflamatoria intestinal, la edad avanzada, la terapia de privación de andrógenos, tamaño del recto, cirugía abdominal previa y la toxicidad rectal aguda. Un alto índice de toxicidad rectal aguda se reconoce ahora como asociado con proctopatía tardía por RT. El riesgo de complicaciones grado 4, que requieren un procedimiento quirúrgico mayor, y los incidentes grado 5, que causan la muerte del paciente, son prácticamente nulos y por lo general están relacionados con las condiciones comórbidas.⁶

La IMRT produce constantemente una distribución de dosis bastante conformada, reduciendo la dosis a los órganos circundantes. Esto se ha traducido en el beneficio clínico de la disminución de las tasas de toxicidad a pesar de la administración de dosis significativamente más altas para el tumor. Con una mediana de 10 años de seguimiento, se informó que el riesgo de toxicidad gastrointestinal se redujo de 13 por ciento con 3DCRT a un 5 por ciento con IMRT ($p < 0,001$).⁶

La evaluación de la función sexual después de la radioterapia externa es compleja y puede estar llena de dificultades. La potencia normalmente comienza a disminuir de 1 a 2 años después de la RT y el análisis actuarial es similar al proceso natural de envejecimiento. Además, algunos pacientes tienen comprometida la potencia debido a enfermedades concurrentes tales como la diabetes o la arteriosclerosis, o como resultado de medicamentos que se toman para las condiciones comórbidas. De acuerdo a informes en una sola institución y un meta-análisis, parece que el 50 por ciento a 60 por ciento de los pacientes permanecen siendo potentes después de la EBRT. El tejido diana específico para la pérdida de la función eréctil no está claro, pero se ha sugerido que tanto el paquete neurovascular periprostático o los componentes del pene justo inferiores a la próstata pueden ser los responsables. Como parte del proyecto QUANTEC, *Roach et al.* resumieron el riesgo de disfunción eréctil y su

asociación a la misma con dosis medias al bulbo del pene de más de 50 Gy. Otras complicaciones, como el edema de piernas o genital y osteonecrosis, son raras con técnicas contemporáneas. Con una mayor conformidad de las radiaciones, las complicaciones suelen ser muy localizadas.⁶

Respecto a segundos tumores primarios, aunque hay un período largo de latencia (5 a 15 años), este se está convirtiendo en una consideración más significativa debido a la menor edad al momento del diagnóstico, la presentación en estadios más tempranos, la mejora de la eficacia del tratamiento y una esperanza de vida promedio más larga. Utilizando datos de la SEER de 1973-1993, *Brenner y col.* compararon el riesgo de segundos tumores malignos en 51,584 hombres irradiados con 70,539 a los que les realizó prostatectomía. Hubo un aumento muy pequeño del riesgo pero significativo de tumores sólidos en los hombres que se sometieron a la radiación de próstata: 1/290 (todos los años), 1/125 en sobrevivientes de 5 años o más y 1/70 sobrevivientes a 10 años o más. Los que más contribuyeron a este aumento del riesgo fueron los carcinomas de vejiga, recto y pulmón y, los sarcomas dentro del campo de tratamiento. *Abdel-Wahab* comparó el riesgo de segundos cánceres primarios en pacientes que no fueron tratados con radiación con los que fueron tratados con radioterapia externa o braquiterapia. Aunque los pacientes de braquiterapia inicialmente no tuvieron mayor riesgo de segundos cánceres en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento radiante, con el seguimiento más allá de 5 años el riesgo relativo de segundos cánceres era similar en los pacientes tratados con EBRT.⁶

IV.10.2.4.12. Inmovilización, simulación y tomografía computarizada

La noche antes de la simulación, los pacientes se someten a una preparación intestinal estándar. Inmediatamente antes de que el procedimiento de simulación y la TAC al día siguiente, el paciente debe vaciar su vejiga. Se usa una suspensión de sulfato de bario administrada para visualizar el intestino en la vecindad de la próstata y las vesículas seminales, y el lumen rectal se visualiza mediante la inserción de un catéter rectal.⁶⁰

Aunque en el pasado los pacientes con cáncer de próstata fueron tratados en la posición prona en base a estudios comparativos que demostraban una mejora en la geometría de la anatomía normal yuxtapuesta a la meta de próstata, en la actualidad los pacientes son tratados de forma rutinaria en la posición supina. Estos cambios se hicieron sobre la base de la observación de menor movimiento de la próstata observado en la posición supina en comparación con la posición prona. Todos los pacientes son sometidos a la colocación de marcador de referencia a través de la guía del ultrasonido transrectal una semana antes de la simulación. Para la inmovilización, existen distintos inmovilizadores (moldes termoplásticos, de llenado al vacío o soportes de piernas) que se utilizan tanto para la simulación, así como cada día durante el tratamiento para asegurarse de que el paciente está en la misma posición durante todos los procedimientos.⁶⁰

Se escanea una región del paciente de aproximadamente un 20-30 cm alrededor de la próstata con una separación y espesor de corte 3 mm. Antes de comenzar el estudio TC de planificación, se obtienen varias imágenes transversales a través de la próstata y la vejiga para asegurar que el lumen rectal está claramente visible, la vejiga y el recto no se llenan en exceso, y el paciente se coloca correctamente dentro del círculo barrido. Con el uso del conjunto de datos de TC, se realiza una <<simulación virtual>>, utilizando radiografías reconstruidas digitalmente para localizar el área de tratamiento en lugar de películas de simulación convencionales. El isocentro del tratamiento se coloca de acuerdo a puntos de referencia anatómicos cerca del centro de la glándula de la próstata: la línea media, en el aspecto caudal, y aproximadamente 5 cm por detrás de la sínfisis del pubis.⁶⁰

IV.10.2.4.13. Contorneo del <<volumen blanco>> y de los tejidos normales

El volumen blanco clínico (CTV) se define como la próstata y las vesículas seminales. El volumen blanco de planificación (PTV) se define como el CTV (volumen clínico diana, que es el volumen macroscópico grueso con un margen clínico donde se presume que pueda existir enfermedad) más un margen para tener en cuenta las incertidumbres físicas, como la reproducibilidad de configuración y el movimiento del órgano interfacción e intrafracción. En el MSKCC, se añade un margen de 1 cm al

CTV para formar el PTV en todas las direcciones excepto posteriormente en la interfaz con el recto, donde el margen se reduce a 0,6 cm. Clínicamente, se encontró que estos márgenes proporcionan una cobertura adecuada del volumen blanco basado en un estudio donde se avaluó el movimiento del órgano durante el curso de la 3DRT. Al utilizar abordajes guiados por imagen con localización del blanco a diario, los márgenes son 6 mm circunferencialmente alrededor del volumen blanco clínico. Los tejidos normales identificados en cada corte de TC incluyen las paredes interior y exterior de la vejiga y el recto, la cabeza femoral, y la superficie de la piel exterior. Las porciones del intestino delgado o del colon sigmoide a 1 cm del PTV también son contorneados y se deben tomar en cuenta, si es necesario, durante la planificación. Además, la porción central de la próstata de 1 cm de diámetro que abarca la uretra prostática se define para su consideración y evaluación dosimétrica durante la planificación con IMRT.⁶⁰

IV.10.2.4.14. Movimiento del órgano y deliberación del tratamiento

El movimiento de la próstata durante el tratamiento o entre fracciones de tratamiento ha sido durante mucho tiempo una preocupación para la radioterapia prostática. Muchos estudios de investigación de movimiento interfractional e intrafractional de la próstata y las vesículas seminales han sido reportados. La mayoría de los grupos han medido el movimiento de próstata en relación con puntos de referencia óseos a través de imágenes repetidas de los marcadores radiopacos implantados o estudios de TC en serie. A pesar de que la magnitud de movimiento informado ha sido variada, se ha reportado de manera continua relativamente poco movimiento en la dirección lateral y movimiento potencialmente significativo en las direcciones anterior-posterior y superior-inferior. Muchos estudios también han observado una correlación entre el movimiento de la próstata y vesícula seminal con el llenado rectal o de la vejiga. El movimiento prostático medio en las direcciones anteroposterior, superoinferior y de izquierda a derecha es de 1.2, 0.5 y 0.6 mm, respectivamente. Los movimientos anteroposteriores se correlacionan con cambios en el volumen rectal. Los pacientes con grandes volúmenes rectales ($> 60 \text{ cm}^3$) y vesicales ($> 40 \text{ cm}^3$) en el análisis de planificación experimentan una mayor probabilidad de tener $> 3 \text{ mm}$ de desplazamiento sistemático de la próstata y las vesículas seminales, lo que lleva a los autores que han estudiado

los movimientos prostáticos a concluir que estos pacientes puede requerir márgenes de PTV más generosos para asegurar una cobertura adecuada del CTV. Sin embargo, entre los pacientes con volúmenes de recto y vejiga normal, un margen de 1 cm alrededor del CTV con un margen de 6 mm en la interfase próstata-recto encierra los aspectos posterior, anterior, superoinferior y de izquierda a derecha del CTV dentro de los niveles de prescripción de dosis con una probabilidad del 90 por ciento, 100 por ciento, 99 por ciento y 100 por ciento, respectivamente.⁶⁰

IV.10.2.5. Radioterapia con partículas pesadas

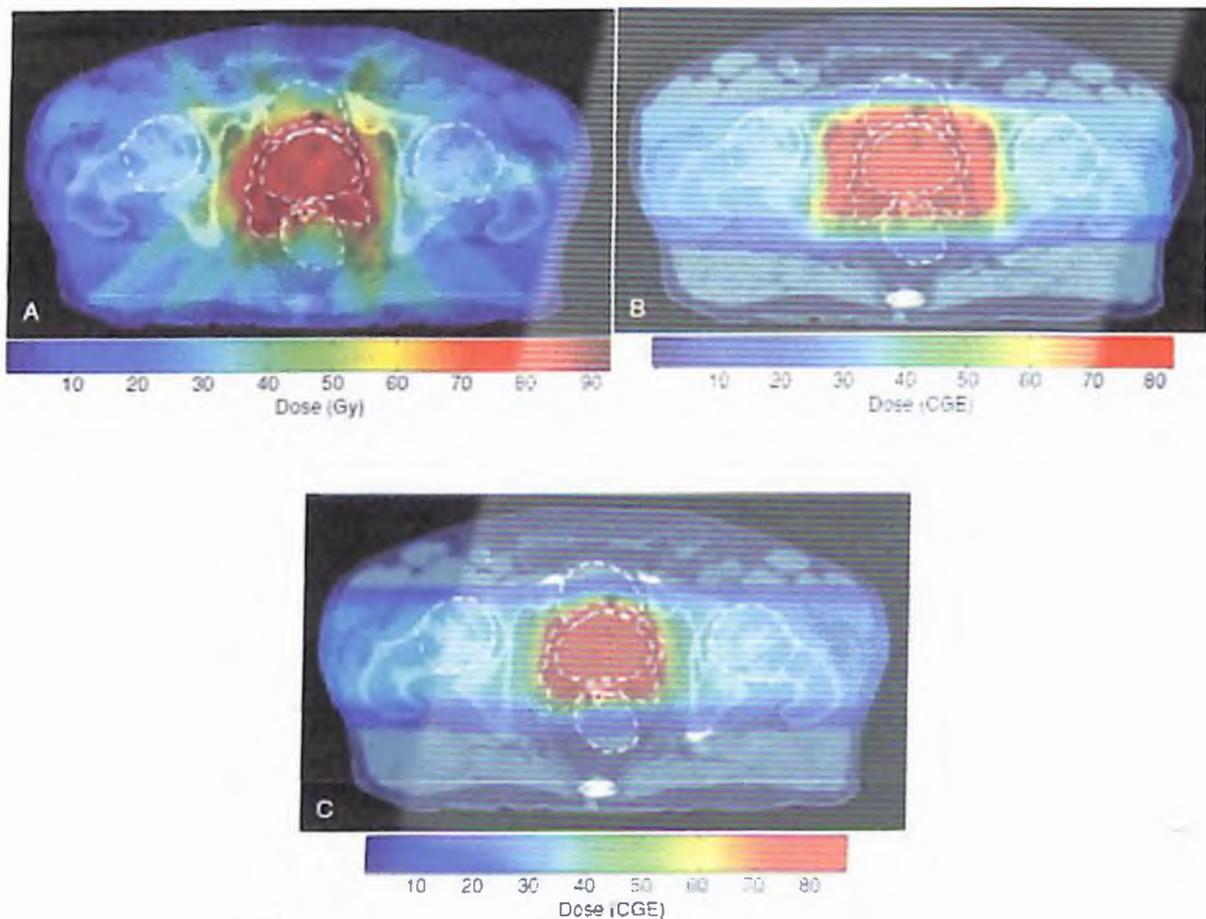
IV.10.2.5.1. Protonterapia

Las partículas cargadas positivamente tales como los protones o iones pesados como el núcleo carbono-12 depositan energía de manera diferente en los tejidos, en comparación con los fotones. La dosis de entrada es alta, con fotones y luego se disipa con la profundidad en el tejido. Las partículas cargadas depositan una menor dosis a los tejidos superficiales y luego depositan la mayor parte de su energía en el tejido más profundo, en un pico de Bragg, con una caída brusca de la dosis. La profundidad del pico de Bragg se determina por la energía inicial del haz. Debido a que el pico es muy estrecho debe ser extendido por cambiadores rango de espesor variable, que atenúan el haz y producen una serie de picos de Bragg en diferentes profundidades a lo largo del tumor.⁶

Los estudios que comparan la dosimetría de la IMRT frente a la terapia conformada 3D de protones han sido reportados (Imagen 5). En el área de altas dosis, la cantidad de recto y la vejiga es bastante similar con ambas modalidades de análisis por histograma de dosis-volumen, lo que permite la optimización del plan y las variaciones en la anatomía del paciente. Existe una ventaja en la terapia de protones para las dosis en recto y vejiga de 30 a 40 Gy o menos y para disminuir la dosis total del cuerpo en un rango de dosis baja porque la terapia de protones evita múltiples entradas y salidas de haces. La dosis de la cadera es de 10 por ciento a 20 por ciento más alta con protonterapia, sin embargo, es debido a la utilización de sólo dos haces dirigidos lateralmente. El volumen de alta dosis en realidad puede ser más grande que con

fotones debido a la necesidad de tomar en cuenta las incertidumbres de atenuación del haz y la penumbra lateral amplia.⁶

Imagen 5. Distribución de dosis en la sección de isocentro transversal para planes (A) IMRT, (B) Protonterapia conformada 3D, y (C) Protonterapia de intensidad modulada (IMPT).



IV.10.2.5.1.1. Radiobiología y segundas neoplasias malignas

Debido a que los protones no tienen una mucho más alta transferencia lineal de energía (LET) que los fotones, la eficacia biológica relativa es de aproximadamente 1,1. Por lo tanto se supone que los efectos sobre el tejido tumoral y normal están relacionados con la dosis y el fraccionamiento de la misma como sucede en el tratamiento con fotones. Hasta la fecha, los programas de fraccionamiento y dosis con la terapia de protones para el cáncer de próstata han sido similares a los de IMRT. Se

ha propuesto el beneficio teórico en la reducción del riesgo de segunda neoplasia maligna con la terapia de protones.⁶

IV.10.2.5.1.2. Aplicaciones futuras

La tecnología de exploración del haz de lápiz ha allanado el camino para la modulación de la intensidad de la terapia de protones (IMPT). Aunque la mayoría de los centros de protones en todo el mundo siguen utilizando el método de dispersión pasiva, que es un enfoque de conformación 3D, se piensa que la IMPT es la clave para mejorar la terapia dirigida, que podría incluir refuerzo (boost) focal y la capacidad de evitar más tejido normal (véase la imagen 5). Como siempre, el objetivo es aumentar la dosis, mientras se reducen las complicaciones.⁶

IV.10.2.6. Radioterapia Estereotáctica Corporal en Cáncer de Próstata Confinado al Órgano

Ha surgido interés en el uso de la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) para el tratamiento de cáncer de próstata de bajo y mediano riesgo. Basado en el uso de abordajes guiados por imagen, se utilizan generalmente cinco fracciones de altas dosis de radioterapia, el empleo de márgenes muy estrechos para reducir la exposición de dosis a los tejidos normales. *Freeman y King* informaron los resultados de 41 pacientes que fueron tratados con SBRT a dosis de 35 a 36,25 Gy en cinco fracciones y seguidos durante una media de 5 años. El resultado de la supervivencia libre de recaída de PSA a los 5 años fue del 93 por ciento. La incidencia de la toxicidad rectal y urinaria tardía grado 2 fue de 2,5 por ciento y 7 por ciento, respectivamente. La incidencia de toxicidad rectal y urinaria grado 3 fue del 0 por ciento y 2.5 por ciento, respectivamente.⁶⁰

Boike et al. informó recientemente los resultados preliminares de un estudio fase I de escalada de dosis para el cáncer de próstata de bajo y mediano riesgo utilizando SBRT. Cohortes de 15 pacientes fueron prospectivamente dosis escaladas de 45-50 Gy en 9, 9.5 y 10 Gy/fracción. En estos pacientes se utilizó un globo rectal de manera rutinaria para separar las paredes posterior y lateral del recto y reducir el volumen de tejido rectal expuesto a las altas dosis de la terapia. Los pacientes fueron tratados cada dos días para reducir aún más la toxicidad, como se ha demostrado en la experiencia

de Stanford con SBRT. El grado general de toxicidad rectal grado 2 y 3 observada fue de 18 por ciento y 2 por ciento, respectivamente. La cantidad global de toxicidad urinaria grado 2 y 3 fue de 31 por ciento y 4 por ciento, respectivamente. En la cohorte de dosis de 50 Gy, dos pacientes desarrollaron cistitis grado 3, que se desarrolló aproximadamente 1 año después de la terapia y un paciente desarrolló una lesión rectal grado 4.⁶⁰

IV.10.2.7. Braquiterapia

La braquiterapia prostática antecede a la PR, después de haber sido introducida en la década de 1920 con los implantes de agujas de radio. Más tarde, en la década de 1960, las semillas de oro radiactivo se utilizaron para tratar el cáncer de próstata. Los resultados se informaron de manera deficiente en la era pre-PSA y dada la complejidad de trabajar con isótopos radioactivos, se vio obstaculizada su aceptación como una modalidad de tratamiento.⁶

Un resurgimiento de la braquiterapia de próstata se produjo en la década de 1980 debido al abordaje transperineal desarrollado por Holm y colaboradores. Este enfoque, adoptado en Seattle, utiliza un <<preplan>> para tener en cuenta la colocación de las semillas, mientras que en Nueva York se desarrolló un enfoque más conservador para limitar la morbilidad del procedimiento mediante la colocación de las semillas periféricamente para limitar los puntos calientes centrales. Dada la capacidad de dirección de la imagen en tiempo real del implante in situ, se han obtenido excelentes resultados con braquiterapia y ambos enfoques permanecen activos hasta el presente.⁶

IV.10.2.7.1. Selección de los pacientes

La Implantación de semillas radiactivas de la próstata es una opción atractiva, ya que se centra en el tratamiento de la próstata y reduce al mínimo la exposición a la radiación y la morbilidad en los órganos cercanos, como la vejiga, el recto y el intestino delgado. La braquiterapia de próstata es un procedimiento ambulatorio después de lo cual el paciente puede reanudar el 100% de la actividad física dentro de las 24 horas. La braquiterapia prostática se puede lograr con baja tasa de dosis (LDR), isótopos implantados de forma permanente de baja energía con una vida media corta, tales

como ^{125}I , ^{103}Pd y cesio-137 (^{137}Cs) o con alta energía, isótopos de alta tasa de dosis (HDR) como el iridio-192 (^{192}Ir). La selección de los pacientes para la braquiterapia de próstata generalmente se reserva para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.⁶

La selección de braquiterapia como monoterapia frente a la braquiterapia como un refuerzo suplementario (boost) con radioterapia de haz externo se ha basado principalmente en los factores de riesgo patológicos. Cuando el riesgo de enfermedad extraprostática es alto, existe la necesidad de combinar la braquiterapia de próstata con radioterapia externa.⁶

La Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) recomienda la monoterapia para pacientes con enfermedad estadio clínico T1 a T2a, niveles de PSA de 10 ng/ml o menos y la puntuación de Gleason de 6 o menos con la adición de EBRT complementaria para todos los pacientes con características de alto riesgo. Sin embargo, el papel para combinar la EBRT y la braquiterapia en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio sigue siendo polémico, con algunos datos que sugieren que la radioterapia externa suplementaria puede ser omitida, en función de la calidad del implante y la filosofía de colocación de semillas.⁶

La braquiterapia se asocia con morbilidad urinaria que puede ser leve o prolongada y bastante molesta para el paciente. Un sondaje permanente ha sido reportado entre 2 por ciento a 20 por ciento después de la braquiterapia de próstata.⁶

La interferencia con el arco púbico puede representar un problema técnico, independientemente del tamaño de la próstata en función de la técnica de implante utilizada. Con la técnica de la aguja precargada, la posición de litotomía extendida puede ser difícil de alcanzar durante la fase de planificación, que puede limitar la colocación de la aguja en el momento del implante. Con una planificación intraoperatoria, la posición del paciente se puede lograr en el momento del implante con anestesia sin interferencia arco púbico.⁶

El uso de bloqueadores α -adrenérgicos profilácticos puede disminuir el impacto de un alto valor inicial de IPSS. Sin embargo, los pacientes con síntomas urinarios deben ser informados de su riesgo de retención urinaria después de la implantación.⁶

Los pacientes que han recibido tratamiento para la hiperplasia prostática benigna con una resección transuretral de la próstata (RTUP) plantean problemas potenciales cuando son tratados con braquiterapia permanente de próstata. Un defecto de la RTUP fresca es que puede conducir a un exceso de morbilidad y una geometría inadecuada de las semillas. En general, se requiere de una evaluación con ultrasonido antes del implante. Por otra parte, se ha informado de que los pacientes con historia de una RTUP anterior pueden experimentar disuria prolongada pos implante y están en riesgo de necrosis uretral.

Los protocolos actuales para la braquiterapia permanente de la próstata que colocan semillas en la glándula prostática periféricamente no causan las altas tasas de necrosis uretrales reportadas originalmente.⁶

Por lo tanto, más allá de la RTUP, tamaño de la próstata, y la historia de la enfermedad inflamatoria del intestino, todas las contraindicaciones relativas en el pasado deben ser considerados en forma individual.⁶

IV.10.2.7.2. Tipos de implantes empleados

Los implantes consisten en pequeñas cápsulas de titanio, generalmente de 5 milímetros de longitud por 1 mm de diámetro, que contienen en su interior el elemento radioactivo.⁶

Se clasifican en temporales o permanentes, dependiendo del tiempo que permanecen en la glándula prostática, siendo el iridio (Ir^{192}) el más utilizado en el primer caso y el yodo (I^{125}), paladio (Pd^{103}) y oro (Au^{198}) en el segundo.⁶

Cuando la braquiterapia se utiliza sola en el tratamiento del cáncer de próstata, el isótopo más comúnmente utilizado es el yodo (76%), seguido por el paladio (8%) y por la combinación de los dos (16%). Cuando la braquiterapia se combina con la radioterapia externa, el yodo sigue siendo el más utilizado (53%), seguido por el iridio (26%), oro (11%), paladio (5%) y yodo más paladio en el 5 por ciento de los casos.⁶ (Véase la Tabla 9).

El oro¹⁹⁸ puede utilizarse sólo o en combinación con radioterapia externa. En un principio se usó en forma de inyección coloidal directa en el tumor, sustituyéndose

posteriormente por semillas de más fácil manejo y colocación, aunque ha sido abandonado en la mayoría de los casos. Tiene una energía de 400 KeV y la radiación es muy penetrante (penetración media en tejidos de 7 cm) por lo que requiere protección radiológica para el equipo sanitario. Habitualmente, durante la colocación de implantes de iodo o paladio, el personal se protege exclusivamente con un delantal plomado, que protege hasta 2,5 cm y después de la intervención el paciente puede ser enviado a su domicilio en breve plazo. Sin embargo, el delantal plomado no es una protección adecuada para el personal que utiliza implantes de oro y además, el paciente debe permanecer ingresado en el hospital durante al menos 3 o 4 días.⁶

Tabla 9. Características físicas de los isotopos

Radioisótopo	Energía (KeV)	Vida media (días)	Tasa de dosis inicial (cGy/hr)	Penetración en tejidos (cm)
Iodo ¹²⁵	27-35	60	5.8	2
Paladio ¹⁰³	22	17	15.3	1,6
Iridio ¹⁹²	300-470	74	Alta, variable	6,3
Oro ¹⁹⁸	412	2.7	21.4-27	7

El iodo¹²⁵, con una baja energía de 27 KeV, tiene las ventajas de que confina la dosis a la próstata, con una administración más fácil, un tratamiento ambulatorio y una buena aceptación por parte del paciente. Sin embargo, es imprescindible una gran exactitud en la planificación dosimétrica y en la colocación del implante, ya que de lo contrario es posible que existan zonas de infradosificación en el volumen a tratar.⁶

El paladio (Pd¹⁰³) empezó a utilizarse intentando solucionar algunos problemas asociados al iodo. Su energía es de 22 KeV y una vida media de 17 días, proporcionando una alta tasa de dosis inicial de unos 15 cGy/h, mayor que la del iodo, por lo que algunos investigadores recomiendan su uso en los tumores pobremente diferenciados (Gleason 7-10), mientras que el iodo, con una dosis inicial de radiación

baja (8-10 cGy/h), es recomendado en tumores prostáticos con 2-6 puntos en la escala de Gleason (2-6).

El iridio¹⁹² emite radiaciones gamma con una energía de aproximadamente 400 KeV y ha sido usado para el implante temporal por vía perineal.⁶

IV.10.2.7.3. Procedimiento y técnica de la braquiterapia

IV.10.2.7.3.1. Estudio del volumen prostático

Se realiza habitualmente mediante ecografía transrectal, proporcionándonos imágenes transversales y seriadas de la glándula, lo que permite dibujar el contorno y calcular el volumen prostático.⁶

IV.10.2.7.3.2 Planificación dosimétrica

Mediante el tratamiento informático de las imágenes ecográficas se construye un modelo tridimensional de la próstata, permitiendo diseñar previamente al implante, una distribución ideal de las semillas en su volumen. De esta manera se confecciona una distribución de radiación definida por las curvas de isodosis, que permite obtener una tasa muy alta dentro de la glándula y muy baja fuera de la misma, protegiendo así a los órganos vecinos, particularmente la vejiga, la uretra y el recto.⁶

IV.10.2.7.3.3. Colocación del implante

Anteriormente, el implante de semillas radioactivas se realizaba con la mano y al azar en la glándula prostática mediante cirugía abierta. Es un método abandonado ya que no tiene en cuenta el volumen prostático y las semillas no se colocan de manera uniforme por lo que los porcentajes de recidiva son muy altos.

En la actualidad, el método más habitual es el del implante por vía perineal guiada con ecografía transrectal y radioscopia y se realiza en quirófano mediante anestesia general o epidural con el paciente en posición de litotomía.

De acuerdo con las coordenadas y la profundidad de la planificación dosimétrica, se introducen entre 18 y 24 agujas cargadas cada una con 5-6 semillas radioactivas. Posteriormente se realiza una cistoscopia para descartar la presencia de semillas en

vejiga y uretra y un estudio radiográfico ortogonal o una tomografía axial computarizada (TAC) pélvica para verificar la posición de los implantes, siendo habitual que el paciente sea dado de alta el mismo día.⁶

IV.10.2.7.3.4. Controles periódicos

Después de la colocación de los implantes se precisan controles mensuales durante los tres primeros meses y luego cada tres meses durante los cinco primeros años, para comprobar la ubicación de las semillas y vigilar el desarrollo de la enfermedad. Esto se realiza habitualmente mediante estudios de TAC, que permiten construir modelos de cálculo dosimétrico, y mediante la determinación de niveles sanguíneos de PSA.⁶

IV.10.7.3.5. Complicaciones de la braquiterapia

La baja dosis de radiación liberada a los órganos adyacentes hace que la braquiterapia sea considerada una técnica más segura y con menor morbilidad que las otras técnicas empleadas en el tratamiento del cáncer de próstata localizado.⁶

Un claro avance cara a conseguir una estandarización de la presentación de resultados es la <<Clasificación de la toxicidad de la radioterapia>> realizada por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) y en la que las complicaciones de la radioterapia se gradúan de 1 a 5.⁶

En líneas generales, aunque muchos pacientes sufren síntomas temporales de cistitis y/o proctitis post-irradiación, éstos son de carácter temporal, desapareciendo al cabo de poco tiempo. Algunos pacientes presentan retención urinaria postoperatoria debido al edema prostático generado y en ocasiones pueden aparecer otras complicaciones más serias como ulceraciones rectales o fístulas, si bien en proporciones muy bajas. En lo que respecta a la incontinencia urinaria, su porcentaje de presentación va a depender de si el paciente ha sido sometido previamente a resección transuretral, siendo inferior al 2 por ciento en caso negativo y elevándose al 40 por ciento en caso afirmativo, motivo éste por el que no se recomienda la realización de braquiterapia en pacientes con resección transuretral previa.⁶

Con respecto a la potencia sexual, los porcentajes de preservación son superiores al 70 por ciento de los casos, y aunque la comparación de resultados es difícil, parecen

ser superiores a los de otras modalidades terapéuticas. La migración y embolización de las semillas es un riesgo de la braquiterapia. La misma, es descrita por varios estudios con cifras de presentación en los pacientes de entre un 5,9 por ciento y un 21,8 por ciento, si bien, al tener en cuenta el número de semillas implantadas, el porcentaje de embolización es sólo del 0,2-0,3 por ciento de las mismas. Al considerar esta complicación es preciso tener en cuenta si las semillas se han implantado sueltas o unidas por medio de un hilo de vicrilo trenzado (como el sistema Rapid Strand™), habiéndose observado que implantándose unidas, el porcentaje de embolización es mucho menor en comparación con el primer caso. Aunque teóricamente la braquiterapia podría ser superior a la radioterapia externa convencional en la consecución de una mayor protección de los órganos sanos próximos al tumor, las nuevas técnicas de radioterapia tridimensional conformada podrían competir e incluso superar a la braquiterapia en la consecución de un control locorregional asociado a baja morbilidad.⁶

IV.10.3. Manejo en cáncer de próstata metastásico

IV.10.3.1. Terapia hormonal

En un tumor de próstata en particular, pueden existir tres poblaciones de células distintas: andrógeno-dependiente, andrógeno-sensibles y andrógeno-independiente. Las células de cáncer dependiente de andrógenos requieren un nivel crítico de estimulación androgénica para mantener el crecimiento, mientras que la tasa de crecimiento de las células sensibles a los andrógenos se reduce en la ausencia de la estimulación androgénica.⁶

Varias clases de agentes de deprivación de andrógenos están disponibles para la castración médica (vs. quirúrgica) e incluyen los estrógenos (por ejemplo, DES, estramustine), los progestágenos (por ejemplo, ciproterona, medroxiprogesterona, megestrol), agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina, triptorelina, buserelina, histrelina), antagonistas de la LHRH (abarelix, degarelix) y antiandrógenos esteroideos (por ejemplo, ciproterona, medroxiprogesterona, megestrol) y no esteroideos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida). Aunque aproximadamente el 80% de

los pacientes con enfermedad metastásica responden a la deprivación de andrógenos, esta respuesta es a menudo transitoria, de tal manera que sólo un cuarto de los pacientes permanecen vivos después de 5 años (mediana de duración de la supervivencia, alrededor de 2,5 años).⁶

La terapia estrogénica disminuye la concentración de LH y por lo tanto reduce los niveles de testosterona en suero. La administración continua de los agonistas LHRH provoca la inhibición de la liberación de LH y FSH y la supresión de la testosterona, que llega a niveles de castración después de 3 semanas. Sin embargo, los agonistas de LHRH inicialmente producen un aumento significativo de la producción de andrógenos en los testículos, esta reacción se conoce como reacción en "llamarada", que puede ser inhibida con la administración de antiandrógenos.

Los principales efectos secundarios de los agonistas LHRH son la impotencia, pérdida de la libido, atrofia de los órganos reproductores y los sofocos. Como se discutió anteriormente, también pueden estar asociados con cambios metabólicos que pueden predisponer a los pacientes a la diabetes, la dislipidemia o la osteopenia. Los antiandrógenos se unen competitivamente a los receptores de andrógenos en el nivel de la célula diana. Esta clase de medicamentos bloquea los efectos de los andrógenos testiculares y suprarrenales. Los antiandrógenos están aprobados para su uso en la terapia combinada con un análogo LHRH para proporcionar el bloqueo androgénico completo. Su uso como un único medio de deprivación de andrógenos ha sido investigado. Unos 150 mg/día de bicalutamida muestra ser equivalente a un agonista de LHRH o castración en pacientes con enfermedad localmente avanzada, pero no en enfermedad metastásica.

Los antiandrógenos pueden ofrecer una ventaja en la calidad de vida sobre otros métodos de deprivación de andrógenos, ya que no reducen la testosterona sérica y, por lo tanto, no tienen el aparente marcado efecto inhibitorio sobre la libido y la potencia con otros agentes. Debido a que los antiandrógenos aumentan los niveles de estrógeno, la ginecomastia es una complicación común y puede ocurrir en hasta el 70% de los pacientes. Se recomienda ya sea irradiación profiláctica de la mama o un anti-estrógeno como el tamoxifeno.⁶

IV.10.3.2. Quimioterapia

La utilidad de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico no se ha definido completamente. Esta opción terapéutica se ha explorado más en pacientes con enfermedad resistente a hormonas. Aunque múltiples combinaciones han sido probados, la quimioterapia en base a docetaxel se considera estándar para la enfermedad hormono-refractaria. En un ensayo aleatorizado de 1.006 pacientes resistente a la castración, el docetaxel más la prednisona demostró una ventaja de 2,4 meses en la mediana de supervivencia en comparación con mitoxantrona más prednisona. Un ensayo aleatorio similar en 770 hombres con cáncer de próstata hormono-independiente comparando docetaxel y estramustina a la mitoxantrona mostró una mejora del tiempo de progresión de 3,2 meses con mitoxantrona a 6,3 meses con docetaxel y estramustina. Además, un meta-análisis de tres ensayos aleatorios que compararon docetaxel con la mitoxantrona mostró una reducción en el riesgo de muerte del 8 por ciento al 21 por ciento con docetaxel que persistió 3 años después del inicio de la terapia.

Taxanos nuevos, como el cabazitaxel, han mostrado actividad favorable; y los resultados preliminares sugieren un la prolongación de la supervivencia en comparación con mitoxantrona en pacientes que progresaron previamente en docetaxel.⁶

El acetato de abiraterona es una droga utilizada en el cáncer de próstata resistente a la castración (anteriormente hormono-resistente o cáncer de próstata refractario). Este ha dado muy buenos resultados, aunque presenta la desventaja de ser una droga de muy alto costo.

IV.10.3.3. Radioterapia externa

La EBRT tiene un papel importante en el cuidado paliativo de los pacientes con enfermedad metastásica sintomática. Las metástasis óseas dolorosas son aliviadas con éxito en más de 80 por ciento de los pacientes.

Regímenes de dosis y fraccionamiento varían, pero se utilizan comúnmente 30 Gy en 10 fracciones o 8 Gy en 1 fracción. Para los pacientes con múltiples sitios de dolor

óseo, la RT a un hemicuerpo puede proporcionar el alivio del dolor. Puede ser dada ya sea en una sola fracción o varios tratamientos.

Esta técnica de tratamiento está siendo gradualmente reemplazado por los radionucleidos sistémicos y la quimioterapia.⁶

IV.10.3.4. Radioterapia sistémica

Para el paciente con metástasis óseas dolorosas en múltiples sitios, se puede considerar la administración de radioisótopos sistémicos. El estroncio-89 (⁸⁹Sr) es un análogo del calcio que es absorbido por el hueso de nueva formación. Aproximadamente el 80 por ciento de los pacientes experimentan una reducción del dolor con ⁸⁹Sr, pero sólo alrededor del 10 por ciento de los pacientes se recuperan del dolor. Los datos recientes sugieren una mejoría en la calidad de vida de aquellos pacientes que tienen una disminución del dolor. La principal toxicidad de este agente es la mielosupresión, por lo que es necesario una reserva adecuada de médula ósea para utilizar de forma segura este tipo de RT. Otros radionucleidos, tales como samario-153 (¹⁵³Sm), tienen una toxicidad hematológica algo menor.⁶

Un ensayo aleatorio prospectivo de Sartor y col. ha demostrado que el ¹⁵³Sm es seguro y eficaz en el tratamiento de la metástasis ósea dolorosa en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario. En este estudio, 152 hombres con cáncer de próstata hormono-refractario y metástasis ósea dolorosa se inscribieron en un ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego comparando el ¹⁵³Sm radiactivo frente ¹⁵³Sm no radiactivo. La aleatorización fue 2:1 para el agente radioactivo. Los resultados de este estudio demostraron que 1 mCi/kg de ¹⁵³Sm es seguro y efectivo para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas en los pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario.⁶

IV.10.3.5. Bifosfonatos

Otra opción para el manejo de la metástasis esquelética en el cáncer de próstata metastásico es el uso de los bifosfonatos. Los bifosfonatos han demostrado en ensayos clínicos que mejoran el dolor y las puntuaciones de analgesia en hombres con metástasis óseas dolorosas. Un beneficio potencial de la terapia del bisfosfonato es la

prevención de la osteoporosis causada por la deprivación de andrógenos prolongada en pacientes con enfermedad metastásica. La osteoporosis asociada con la deprivación de andrógenos produce un aumento de las fracturas del esqueleto, y los bifosfonatos podrían reducir dichas fracturas. Aunque los bifosfonatos han demostrado que disminuyen los eventos relacionados con el esqueleto en un ensayo clínico aleatorizado, aun deben ser evaluados la programación óptima, el momento y la duración del tratamiento.⁶

V. HIPÓTESIS

El tratamiento de elección en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo es la radioterapia externa, la cual debe combinarse con la hormonoterapia. Dependiendo de la técnica utilizada, el paciente puede experimentar o no mucho más toxicidades, siendo la técnica IMRT la que causa menor toxicidad.

VI. OPERALIZACION DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Número de años cumplidos.	Ordinal
PSA	Antígeno de superficie de la glándula prostática que se determina en sangre.	Cantidad de PSA en ng/ml presentes en sangre.	De Razón
Puntuación de Gleason	Sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer.	Grado de diferenciación glandular en las células prostáticas biopsiadas.	Ordinal
Grupo de riesgo	Clasificación del riesgo de recaída de la enfermedad propuesto por <i>D'amico</i> .	Probabilidad de recaída.	Nominal
Dosis	Energía absorbida por unidad de masa.	Gy	De razón
Técnica utilizada	Técnica de radioterapia utilizada en el tratamiento.	3D-CRT IMRT	Nominal

Grado de toxicidad	Grado de severidad de un daño provocado por el tratamiento.	Sintomatología urinaria y / o gastrointestinal presentada durante el periodo de tratamiento.	Nominal
Factores relacionados a la toxicidad	Comorbilidades presentes en el paciente que contribuyan, junto con la dosis, a la toxicidad.	Comorbilidad presentada.	Nominal

VII. MATERIAL Y METODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, mediante una recolección retrospectiva de datos, dirigido a:

- 1- Identificar el manejo radioterapéutico del cáncer de próstata Intermedio y Alto Riesgo registrado el Departamento de Radioterapia de la Clínica Abreu (Santo Domingo, Rep. Dom.).
- 2- Determinar mediante un análisis comparativo cuales son los efectos secundarios observados en pacientes tratados con las técnicas de Radioterapia Conformada 3D (3D CRT) y la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) durante el periodo 2011-2012.

VII.2. Área de estudio

Este estudio fue realizado en el Departamento de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu, Distrito Nacional, República Dominicana. La Clínica Abreu está situada en Ciudad Nueva. Está delimitada al norte por la calle Beller, al sur por la calle Arzobispo Portes, al este por la calle Fabio Fiallo y al Oeste por la Félix Mariano Lluberes. (Ver imagen 6 y 7 vista satelital y mapa cartográfico de la ubicación de la Clínica Abreu).

Imagen 6. Vista satélite de la Clínica Abreu



Imagen 7. Mapa cartográfico de la ubicación de la Clínica Abreu



VII.3. Universo

El universo estuvo integrado por todos los pacientes tratados, en el departamento de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu durante el periodo de estudio.

VII.4. Muestra

Se tomaron como muestra a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, tratados en el Departamento de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu durante el periodo de estudio, que cumplieran con todos los requisitos necesarios.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

Fueron incluidos en el estudio los pacientes de todas las edades, con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata, sin exclusión de raza, clasificados riesgo intermedio y alto riesgo, que hayan sido tratados por cáncer de próstata durante el periodo de estudio, con las técnicas de radioterapia externa conformada tridimensional y/o radioterapia de intensidad modulada, a una dosis / fracción de 180 cGy / día y /o 200 cGy / día, y que de sus expedientes clínicos se pudo extraer los datos necesarios

para alcanzar los objetivos de este estudio., los cuales se planificaron en el sistema Helios Eclipse, tratados en un acelerador lineal Clinac 21iX, con haces de radiación de fotones de 6-18 MV. Las dosis limitantes que se tomaron para los órganos a riesgo fueron las siguientes: en recto V60 Gy < 40 por ciento, vejiga V55 < 40 por ciento y bulbo < 50 Gy.

VII.5.2. De exclusión

Fueron excluidos todos los pacientes que fueron diagnosticados de manera histopatológica con otro tipo de enfermedad y pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata que presenten las siguientes condiciones:

- Pacientes clasificados con bajo riesgo.
- Pacientes a los que se les realizó una prostatectomía radical previamente al tratamiento de radioterapia.
- Pacientes que fueron tratados por metástasis de primario próstata.

VII.6. Instrumento de recolección de los datos

Se diseñó un formulario de recolección de datos, el cual contiene la información de la variables relacionadas con los pacientes, como son, edad, PSA, grado de diferenciación de Gleason, técnica de radioterapia utilizada, dosis aplicada y toxicidad.

El mismo fue diseñado por la sustentante y presenta un formato de hoja 8½ X 11, conteniendo 14 columnas y 33 filas. (Ver anexos, tablas 10 y 11, Instrumento de recolección de la información).

VII.7. Procedimiento

Las variables contenidas en el formulario se llenaron a través de la revisión de sus expedientes clínicos. Esta actividad se realizó por la sustentante, la que se encargó también de la recopilación de datos.

Los expedientes fueron previamente identificados en los archivos del Departamento de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu y estudiados de manera detallada para identificar si los hallazgos presentes en los expedientes tenían relación alguna con la dosis y / o sintomatología presentada.

Luego de recogida la información, se revisó y se organizó, para verificar los datos allí consignados.

VII.8. Tabulación

Los datos se procesaron por medios electrónicos, utilizando el programa epidemiológico SPSS versión 15 (2006).

VII.9. Análisis

La información obtenida se analizó estadísticamente, calculándose frecuencias simples y relativas, así como tasas, razones y proporciones. Con los resultados obtenidos se realizó un informe escrito, con tablas y gráficas de los datos más relevantes.

VII.10. Aspectos éticos

Todas las informaciones que salieron del presente estudio solo fueron utilizadas para los fines de esta investigación, manteniendo en el anonimato los nombres de las personas objeto del estudio.

VII.10. Consentimiento informado.

Todo paciente dentro del estudio se le realizó un consentimiento informado que se llenó antes de iniciar el tratamiento. (Ver documento 1).

Documento 1. Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación

Título del protocolo: Análisis comparativo de los efectos secundarios observados en Radioterapia Conformada 3D (3DCRT) y Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

Investigador Principal: Dra. Isabel Reyes Guerrero

Sede donde se realizará el estudio: Unidad de Radioterapia y Radiocirugía de Clínica Abreu

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe reconocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como conocimiento informado. Siéntase con la absoluta libertad para preguntar cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez usted haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. Objetivo del estudio:

A usted se le ha invitado a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo poder comparar los efectos secundarios observados durante el tratamiento dependiendo de la técnica utilizada.

2. Riesgos asociados con el estudio:

No existe ningún riesgo al participar en el estudio, ya que es un estudio observacional en el que no se divulgaran sus datos personales.

3. Aclaraciones:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee - aun cuando el investigador responsable no se lo solicite -, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

- No recibirá pago por su participación

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el investigador.

4. Carta de Consentimiento informado:

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Ha sido informado y entendido que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada en esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigo 1

Fecha

VIII. RESULTADOS

En la Unidad de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu, durante el periodo comprendido entre los años 2011-2012, fueron tratados 727 pacientes, de los cuales 170 casos corresponden a cáncer de próstata, lo que representa una incidencia de 23.4 / 100 pacientes tratados.

La incidencia por año se comportó de la manera siguiente: en el 2011 se trataron 277 pacientes, de los cuales 48 fueron para cáncer de próstata, para una tasa de incidencia de 17.3 / 100 casos atendidos / tratados; en el año 2012 fueron atendidos 450 pacientes, de los cuales 122 corresponden a cáncer de próstata, para una tasa de 27.1 / 100 pacientes tratados. (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de cáncer de próstata por año de tratamiento

Año de tratamiento	No. de casos atendidos por año	No de casos de cáncer de próstata tratados por año
2011	277	48
2012	450	122
Total	727	170

Durante este periodo fueron tratados por cáncer de próstata un total de 170 pacientes. De los 170 pacientes tratados entre el periodo 2011-2012, se observó que 59 casos corresponden a pacientes con cáncer de próstata bajo riesgo, para una tasa de incidencia (con respecto a los casos de cáncer de próstata) de 34.7 / 100; 44 pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio fueron tratados, con una tasa de incidencia de 25.9 / 100, uno de ellos excluido por presentar RTUP previa al tratamiento de radioterapia; y 49 pacientes con cáncer de próstata alto riesgo fueron atendidos, con una tasa de incidencia de 28.8 / 100; también 13 pacientes fueron tratados por falla bioquímica (sin importar el riesgo inicial), con una tasa de incidencia de 7.6 / 100, 5 pacientes fueron tratados por metástasis ósea, representando una tasa de incidencia de 2.9 / 100. (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tratados en la Unidad de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu, periodo 2011-2012

Distribución de los pacientes	No. de casos	Porcentaje
Bajo Riesgo	59	34.7
Riesgo Intermedio	44	25.9
Alto Riesgo	49	28.8
Falla bioquímica (sin importar el riesgo inicial)	13	7.6
Cáncer metastásico	5	2.9
Total	170	100.0 %

De los 170 casos tratados por cáncer de próstata, 92 casos (54.1 %) cumplían los criterios de inclusión en el estudio. (Tabla 3, cuadro 1). De estos 92 casos estudiados, 25 casos fueron tratados en el año 2011 para un 27.2 por ciento; y 67 casos fueron tratados en el 2012 para un 72.8 por ciento. (Cuadro 2).

Tabla 3. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tratados en la Unidad de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu (Pacientes con criterio de inclusión y exclusión).

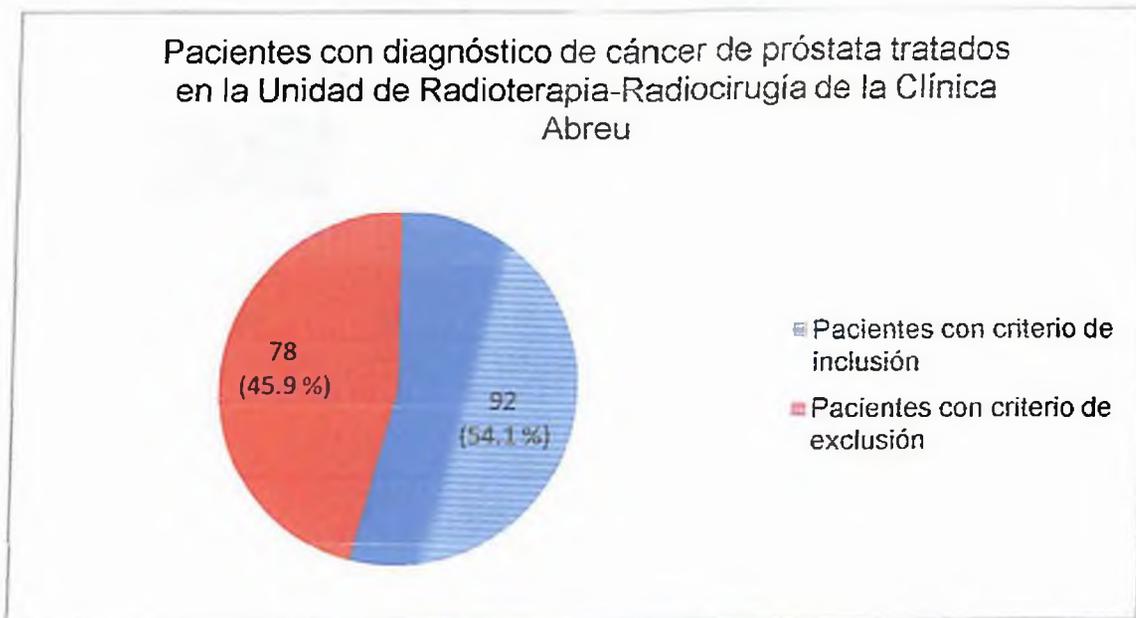
Distribución de los casos	No. de casos	Porcentaje
Pacientes con criterio de exclusión	78	45.9
Pacientes con criterio de inclusión	92	54.1
Total	170	100.0 %

Con relación a la edad entre los casos estudiados, se observó una incidencia muy variada a partir de los 47 años de edad, siendo 69 años la edad más frecuente, con 8 casos para un 8.7 por ciento, seguido en orden de frecuencia la edad de 64 años, para un 7.6 por ciento. (Cuadro 3).

La edad promedio fue de 67.49 años, con una desviación estándar de 8.2 años. La edad mínima 47 años y una edad máxima de 91 años.

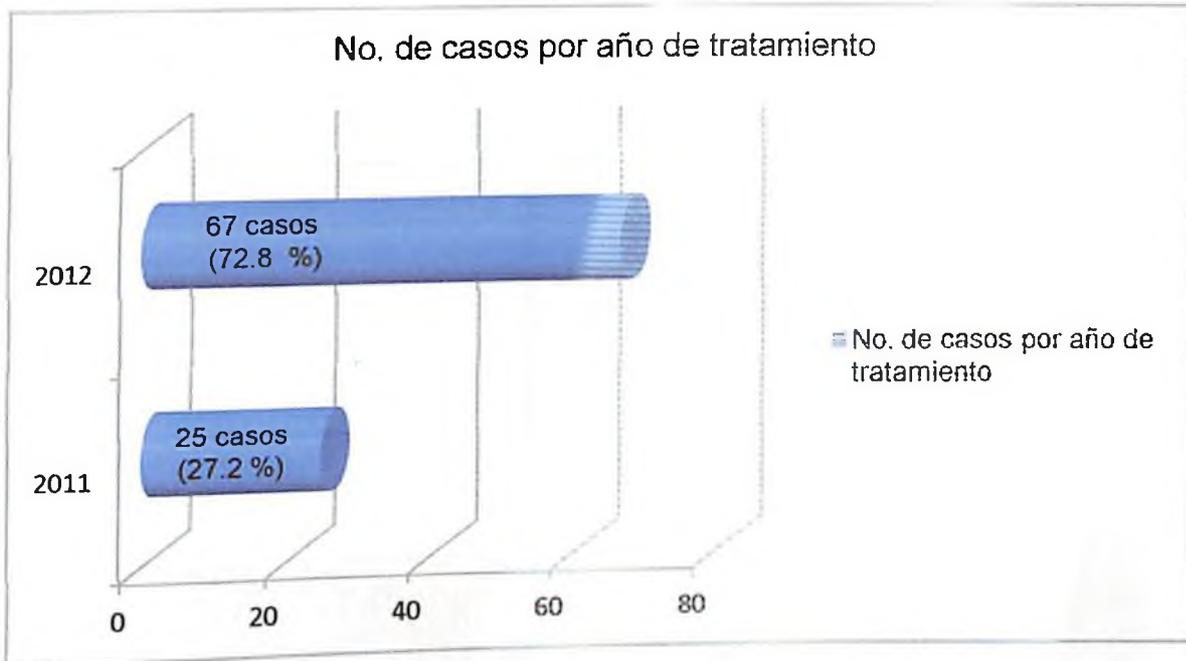
Respecto al valor de PSA, se observó un PSA promedio de 16 ng / ml, siendo el PSA mínimo de 2.5 ng / ml y el máximo de 326 ng / ml, teniendo relación en la mayoría de los casos con el grado de Gleason. Lo mismo, corresponde con la mayoría de los autores revisados. (Cuadro 4).

Cuadro 1

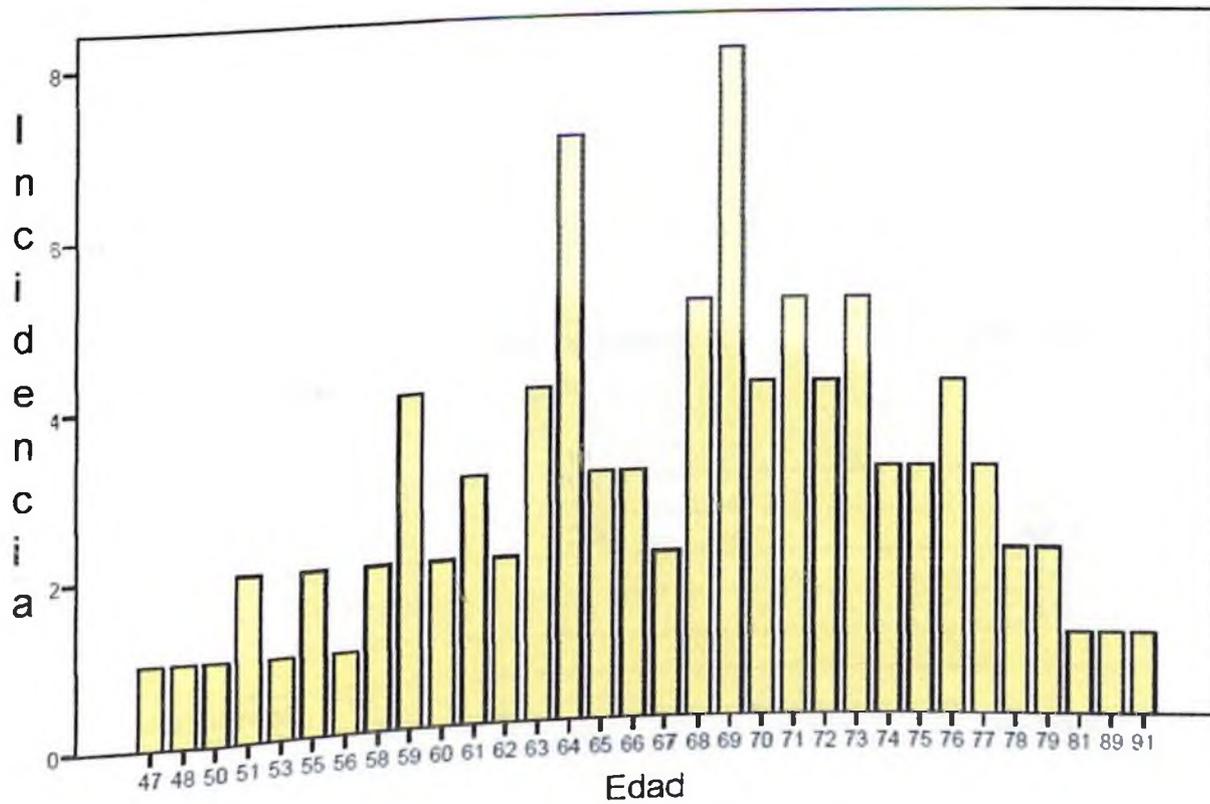


La puntuación o grado de diferenciación de Gleason más frecuente es la puntuación de 7, con una incidencia de 39 casos (42.4 %); siguiéndole la puntuación de 6, con una incidencia de 36 casos (39.1 %); luego la puntuación de 8, con una incidencia de 9 casos (9.8 %); la puntuación de 9, que presento una incidencia de 6 casos (6.5 %); y la puntuación de 10, con solo un caso presentado (1.1 %); por último, un caso (1.1 %) en donde se confirmó por inmunohistoquímica debido a su indiferenciación de grado histológico, el cual, aunque no se le dio una puntuación de Gleason como tal, corresponde a una puntuación de 10 por ser indiferenciado, que si sumamos estos dos casos, su porcentaje por incidencia sería de 2.17 por ciento. (Tabla 4, cuadro 5).

Cuadro 2



Cuadro 3



Cuadro 4

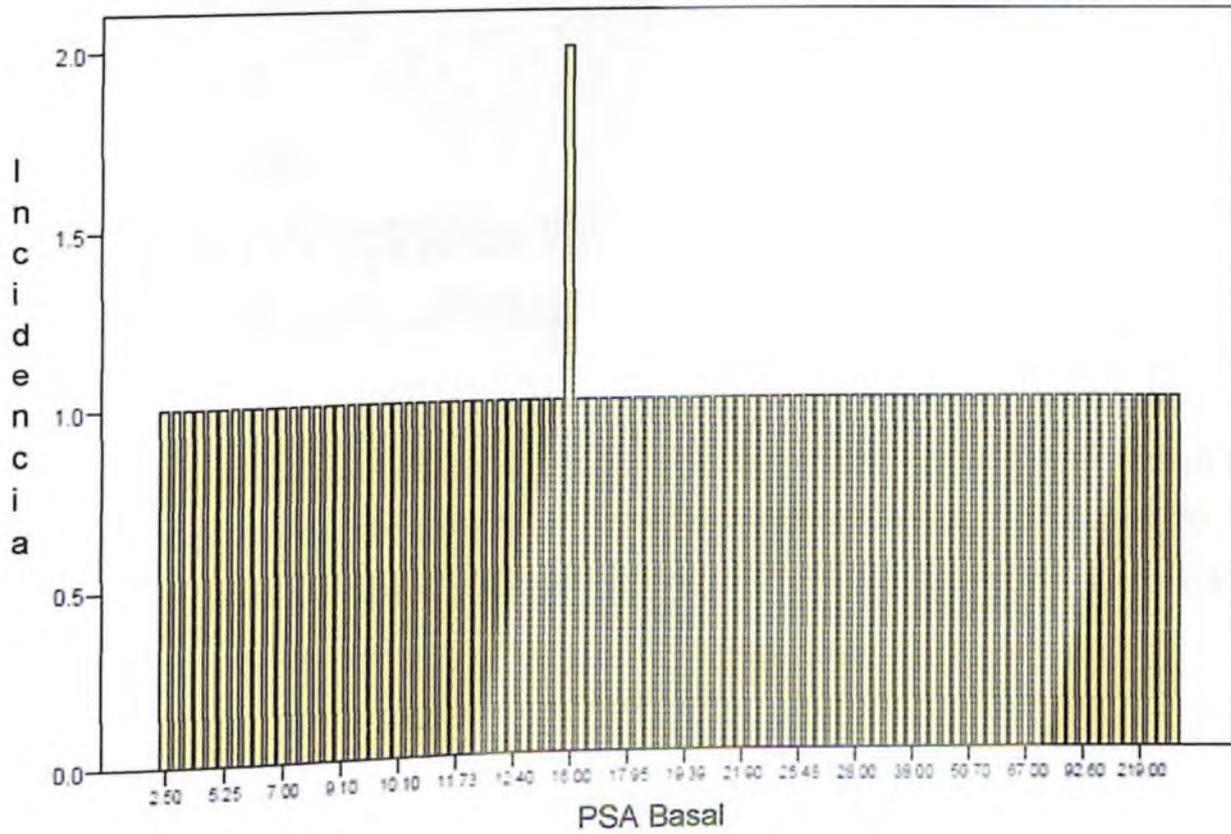
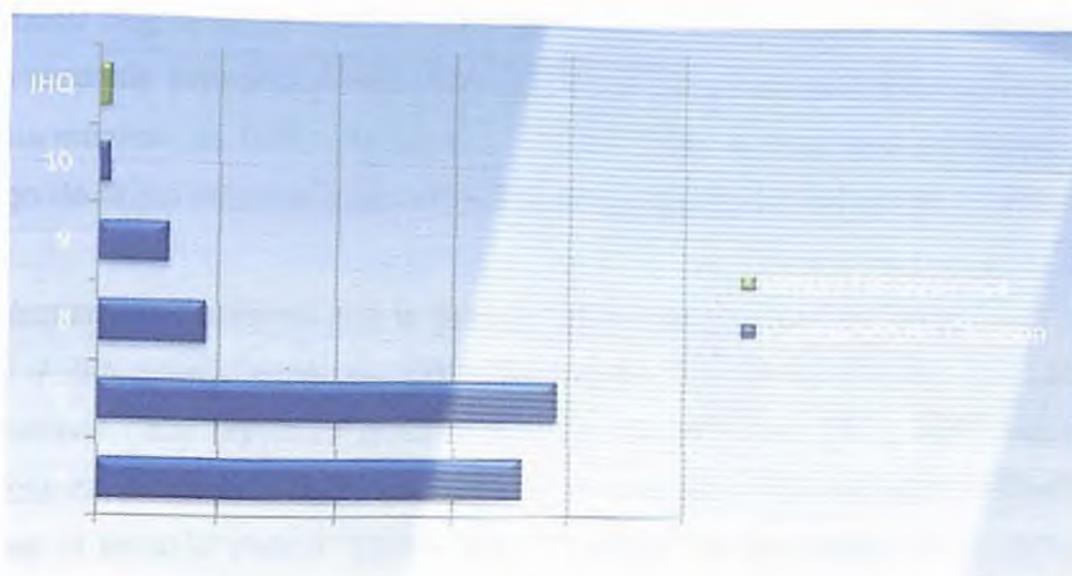


Tabla 4

Diagnóstico por el grado de diferenciación de Gleason o por inmunohistoquímica	No. de casos	Porcentaje
Gleason 6	36	39.1
Gleason 7	39	42.4
Gleason 8	9	9.8
Gleason 9	6	6.5
Gleason 10	1	1.1
Inmunohistoquímica	1	1.1
Total	92	100.0 %

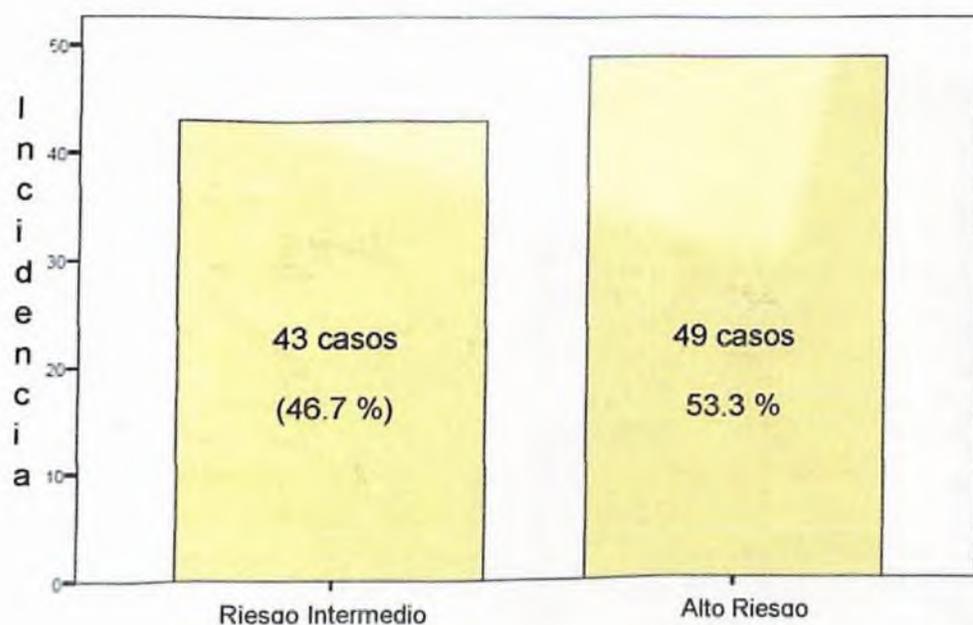
Cuadro 5



Dentro de la muestra estudiada, el grupo de riesgo más comúnmente tratado en la unidad es el grupo de alto riesgo, con una frecuencia de 49 casos para un 53.3 por ciento; y los casos de cáncer de próstata riesgo intermedio fueron 43 casos para un 46.7 por ciento. (Cuadro 6).

Cuadro 6

Distribución por el Riesgo



La dosis que con más frecuencia se utilizó fue 7560 cGy para un 39.1 por ciento; siendo 6660 cGy la dosis mínima para un 1.1 por ciento, debido a que el paciente no culminó la dosis prescrita (7560 cGy), por asuntos personales del propio paciente; y una dosis máxima de 7900 cGy para un 1.1 por ciento. Exceptuando ésta, todas dentro del rango de dosis recomendado en las distintas literaturas revisadas. (Tabla 5, cuadro 7).

La técnica más utilizada fue la técnica IMRT (radioterapia de intensidad modulada) con 50 / 92 casos para un 54.3 por ciento; tanto la técnica de radioterapia tridimensional (3D) como la combinación de las técnicas 3D + IMRT tuvieron una frecuencia de 21 casos, para un 22.8 por ciento cada una de ellas. (Cuadro 8). Lo mismo se observó dentro de la literatura revisada. Ya que cada vez se utiliza más la técnica IMRT por ser una técnica que protege más aún los órganos a riesgo dando una menor dosis a estos y sin alterar la dosis terapéutica que se quiera administrar al órgano blanco, que este caso es la próstata. Además, considerando que hablamos de pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, que reciben dosis a campos más amplios de tratamiento, es mucho más favorable para estos el uso de la técnica IMRT para disminuir la posibilidad de efectos secundarios y adversos tanto agudos como a largo plazo.

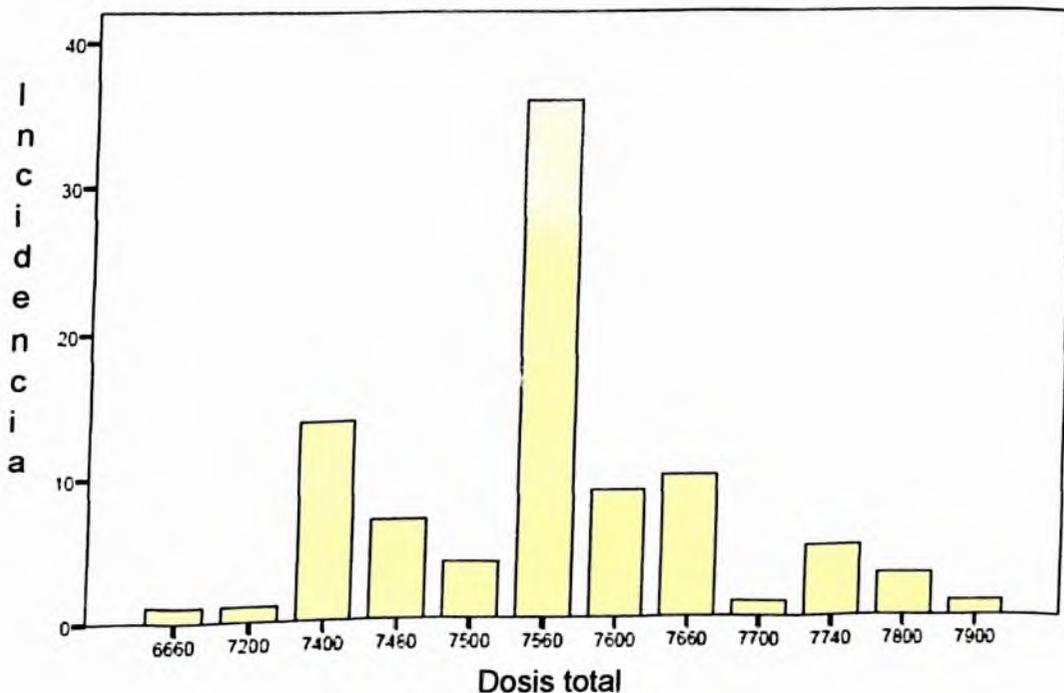
Tabla 5

Dosis total de tratamiento	No. de casos	Porcentaje
6660	1	1.1
7200	1	1.1
7400	14	15.2
7480	7	7.6
7500	4	4.3
7560	36	39.1
7600	9	9.8
7660	10	10.9
7700	1	1.1
7740	5	5.4
7800	3	3.3
7900	1	1.1
Total	92	100.0 %

El inicio de la sintomatología se presentó a partir de la primera semana, con 3 casos para un 3.3 por ciento; en la segunda, con 26 casos para un 28.3 por ciento; en la tercera semana, 15 casos para un 16.3 por ciento; en la cuarta semana, 17 casos para un 18.5 por ciento; en la quinta semana, 9 casos para un 9.8 por ciento, en la sexta semana, con 2 casos para un 2.2 por ciento; y en la octava semana, 2 casos para un 2.2 por ciento. No se presentaron casos de inicio de sintomatología en la séptima semana de tratamiento. Hubo 18 pacientes que no presentaron sintomatología durante todo el tratamiento, representando un 19.6 por ciento. (Tabla 6, cuadro 9).

La toxicidad urinaria se presentó en 70 / 92 pacientes tratados para un 76.0 por ciento, siendo la disuria el síntoma más comúnmente presentado, con 62 casos para un 67.39 por ciento, frecuencia urinaria presentada por 30 pacientes para un 32.6 por ciento, tenesmo vesical en 6 pacientes para un 6.5 por ciento, poliuria y/o polaquiuria por 15 pacientes para un 16.3 por ciento y urgencia en solo 4 pacientes para un 4.3 por ciento. También la disuria es el síntoma más frecuente presentado en los casos de la literatura revisada. (Tabla 7, cuadro 10 y 11).

Cuadro 7



Cuadro 8

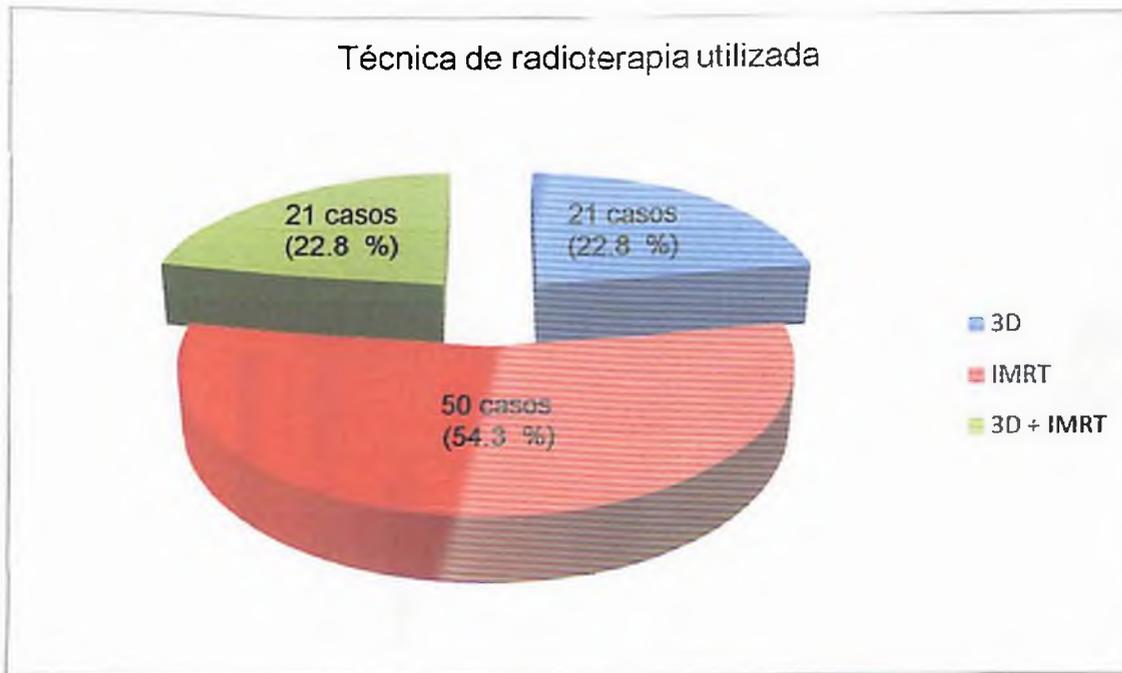


Tabla 6

Semana en la que se inició la sintomatología *	No. de casos	Porcentaje
Semana 1	3	3.3
Semana 2	26	28.3
Semana 3	15	16.3
Semana 4	17	18.5
Semana 5	9	9.8
Semana 6	2	2.2
Semana 8	2	2.2
No síntomas durante todo el tratamiento	18	19.6
Total	92	100.0 %

*No se presentó inicio de sintomatología en la semana 7.

Cuadro 9

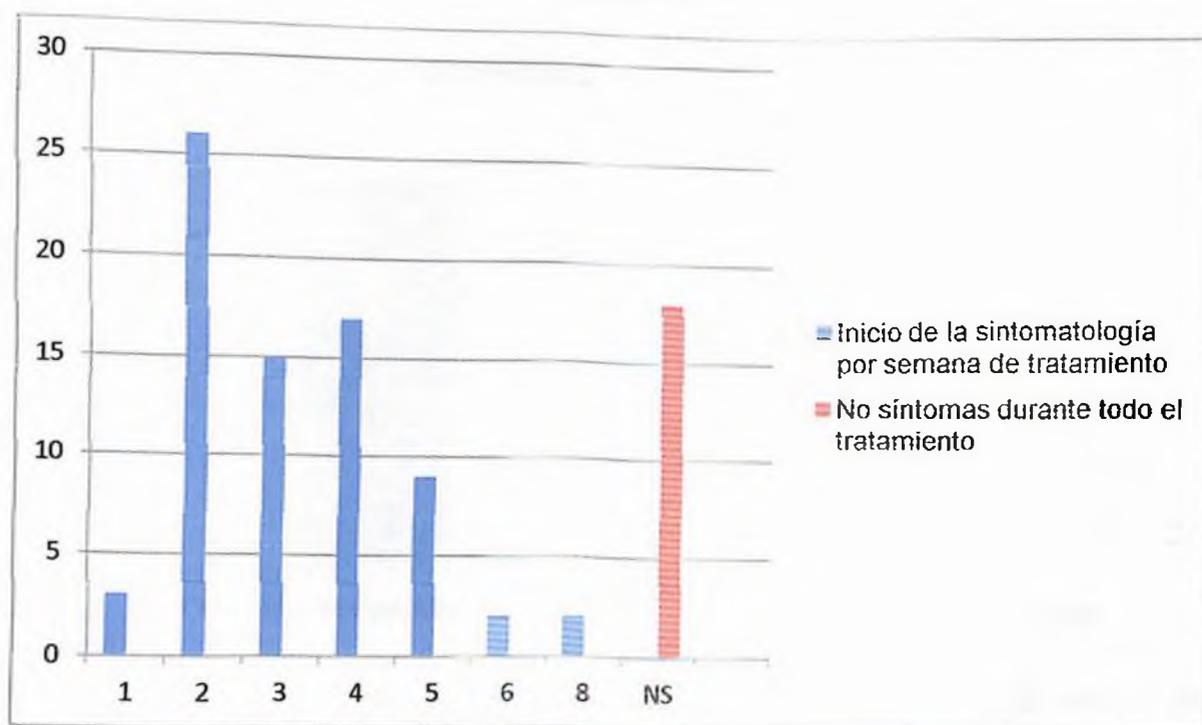
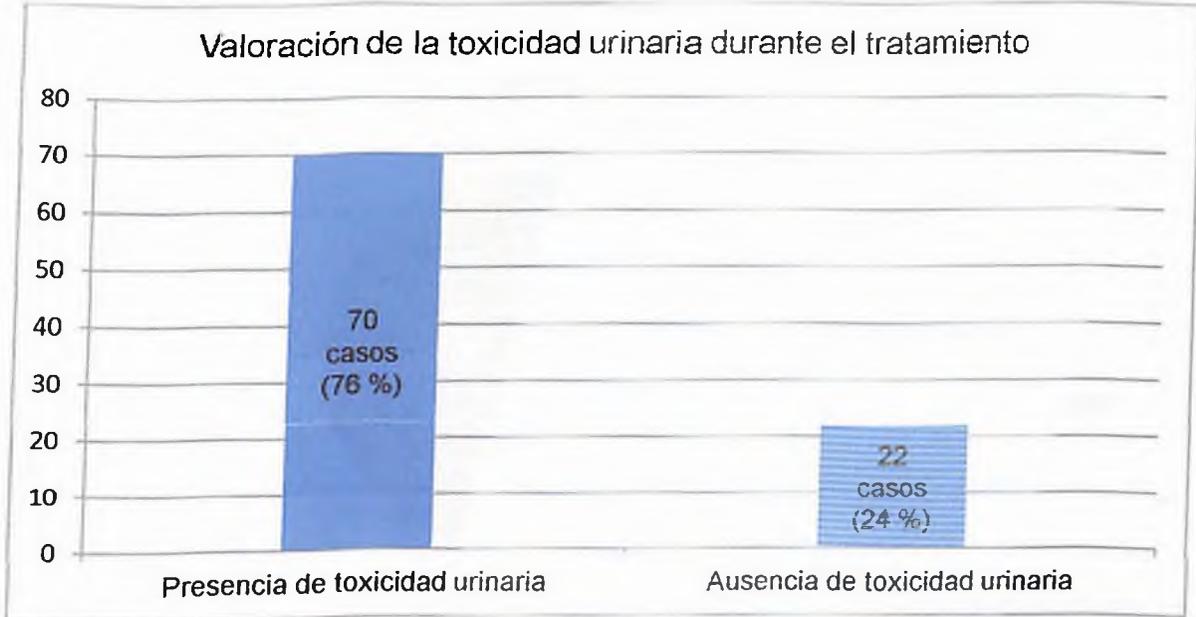


Tabla 7

Síntoma urinario	No. de casos	Porcentaje *
Disuria	62	67.39
Frecuencia urinaria	30	32.6
Tenesmo vesical	6	6.5
Poliuria y /o polaquiuria	15	16.3
Urgencia	4	4.3

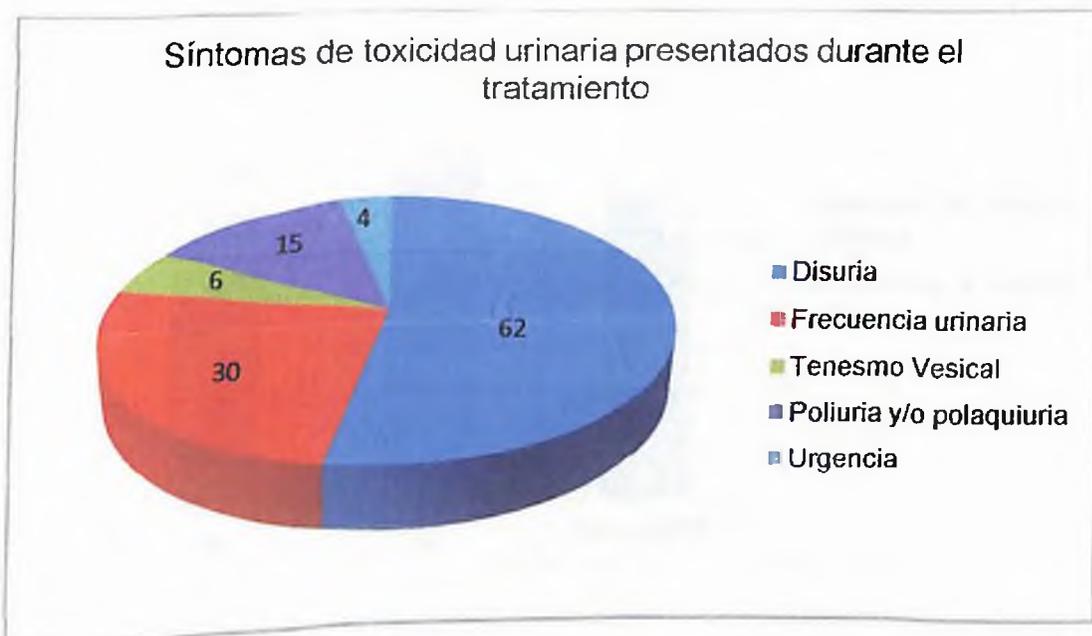
*Este porcentaje es en base a los 92 casos estudiados.

Cuadro 10

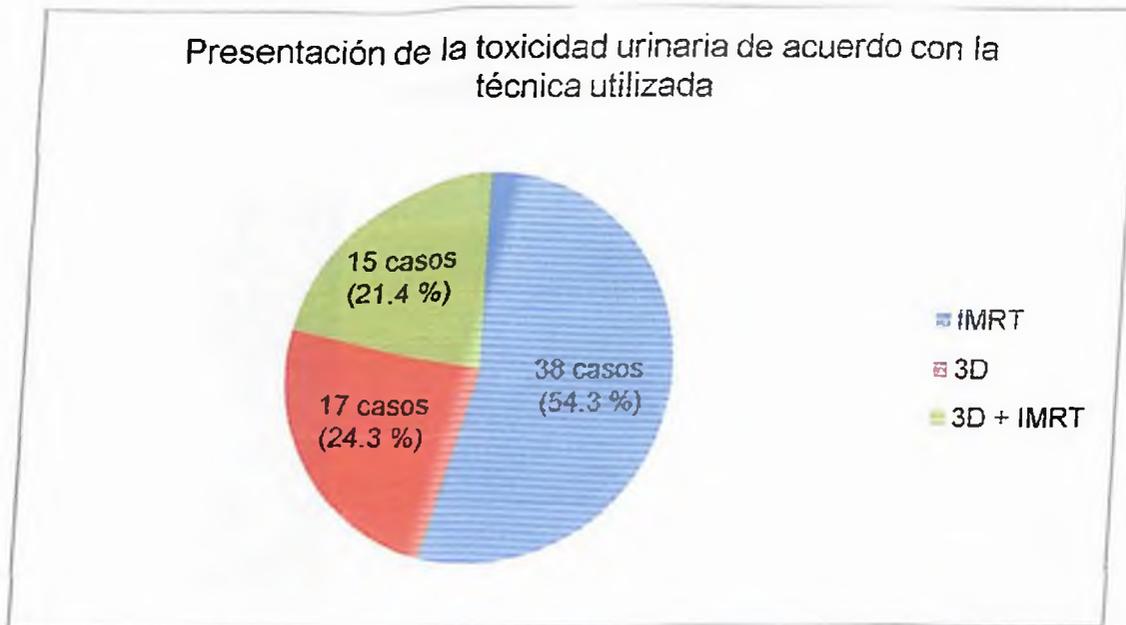


De los 70 casos en que se presentó toxicidad urinaria, de acuerdo con la técnica utilizada, 38 casos (54.3 %) fueron tratados por la técnica IMRT para un 76 por ciento; 17 casos (24.3 %) fueron tratados por técnica 3D para un 80 por ciento; y 15 (21.4 %) fueron tratados por una combinación de las técnicas 3D + IMRT para un 71.4 por ciento. (Cuadro 12 y 13).

Cuadro 11

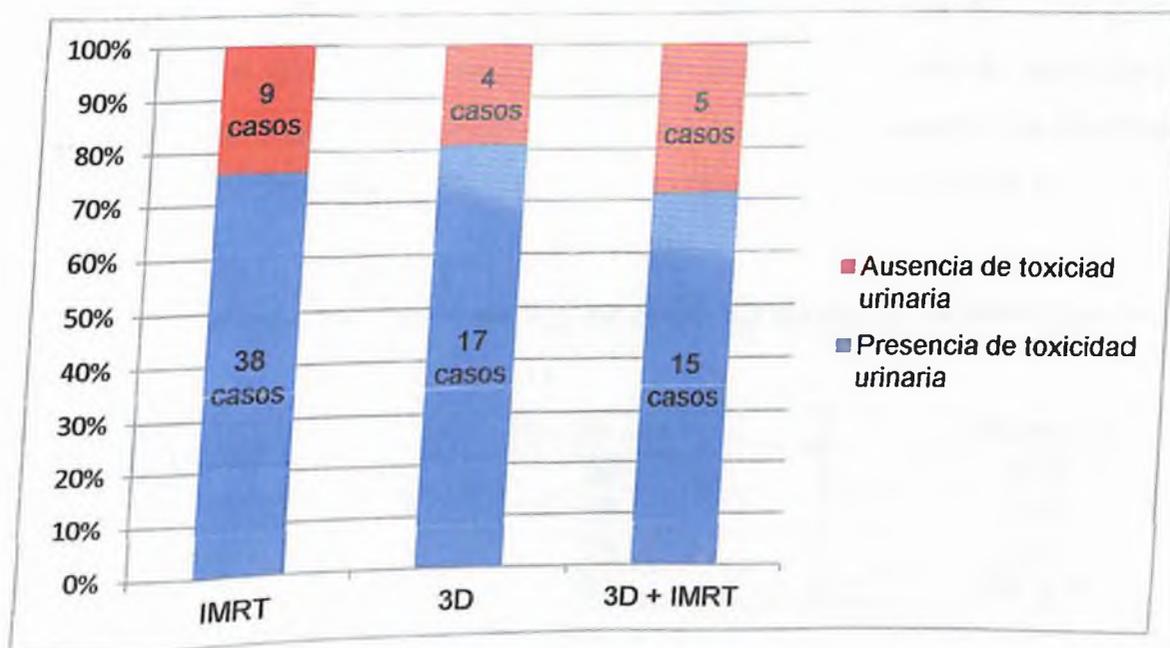


Cuadro 12

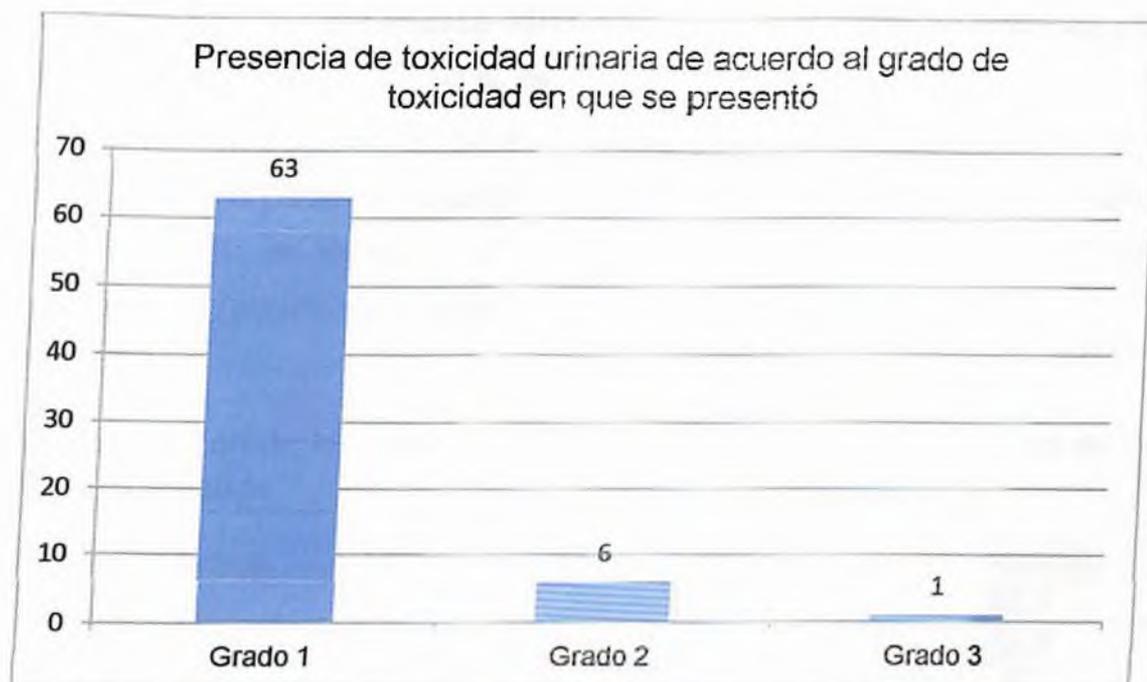


El grado de toxicidad urinaria más común fue 1, con 63 / 70 casos para un 90 por ciento; le continúa la toxicidad grado 2, con 6 casos para un 8.57 por ciento; y la toxicidad grado 3 sólo en un caso, para un 1.4 por ciento. No se presentó toxicidad grado 4. (Cuadro 14).

Cuadro 13



Cuadro 14



De acuerdo con la técnica utilizada, la toxicidad urinaria se presentó de la siguiente manera:

De los 62 casos que presentaron disuria, 32 (51.6 % de todos los casos de disuria) fueron tratados por técnica IMRT, para un 64 por ciento de todos los pacientes tratados con IMRT, 16 (25.8 % de todos los casos de disuria) fueron tratados por técnica 3D para un 76.2 por ciento de todos los casos tratados por técnica 3D, y 14 (22.5 % de todos los casos de disuria) fueron tratados con una combinación de técnicas para un 66.6 por ciento de todos los pacientes tratados por la combinación de técnicas 3D + IMRT; siendo la técnica IMRT la que menos se presentó disuria. (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de los casos en que se presentó disuria de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	32	51.6
3D	16	25.8
3D + IMRT	14	22.6
Total	62	100.0 %

De los 30 casos de frecuencia urinaria, 20 (66.7 % de todos los casos de frecuencia urinaria) fueron tratados por técnica IMRT para un 40 por ciento de todos los pacientes tratados por técnica IMRT; 7 (23.3 % de todos los casos con frecuencia urinaria) fueron tratados por técnica 3D para un 33.3 por ciento de los pacientes tratados por técnica 3D; y 3 (10 % de los pacientes que presentaron frecuencia urinaria) casos presentados con la combinación de técnicas 3D + IMRT para un 14.3 por ciento de los casos tratados por esta combinación de técnicas. (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de los casos en que se presentó frecuencia urinaria de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	20	66.7
3D	7	23.3
3D + IMRT	3	10
Total	30	100.0 %

De los 6 casos en los que se presentó tenesmo vesical, 2 casos (33.33 % de los casos de tenesmo vesical) fueron tratados por técnica IMRT, para un 4 por ciento de todos los casos tratados por esta técnica; 2 casos (33.33 % de todos los casos en que se presentó tenesmo vesical) fueron pacientes tratados por técnica 3D, para un 9.5 por ciento de los casos tratados con esta técnica; y 2 casos (33.33 % de los casos en que hubo tenesmo vesical) fueron tratados por una combinación de técnicas 3D + IMRT para un 9.5 por ciento de los casos tratados con esta combinación de técnicas. (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de los casos en que se presentó tenesmo vesical de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	2	33.3
3D	2	33.3
3D + IMRT	2	33.3
Total	6	100.0 %

De los 14 casos en los que se presentó poliuria y / o polaquiuria, 8 casos (57.1 % de los casos en los que se presentó poliuria y /o polaquiuria) fueron tratados por técnica IMRT para un 16 por ciento de todos los casos tratados con esta técnica; 2 (14.3 % de los casos en los que se presentó poliuria y/ o polaquiuria) casos presentados por la técnica 3D para un 9.5 por ciento de los casos tratados por esta técnica; 4 (28.6 % de los casos en los que se presentó poliuria y / o polaquiuria) casos se presentaron en pacientes tratados por una combinación de técnicas 3D + IMRT para un 19 por ciento de los casos tratados por esta combinación de técnicas. (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de los casos en que se presentó poliuria y / o polaquiuria de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica Utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	8	57.1
3D	2	14.3
3D + IMRT	4	28.6
Total	14	100.0 %

De los 4 casos en los que se presentó urgencia urinaria, 1 caso (25 % de los casos de urgencia urinaria) fue tratado por técnica IMRT, para un 2 por ciento de todos los casos tratados con esta técnica; 2 de los casos (50 % de los casos de urgencia urinaria) fueron tratados por técnica 3D para un 9.5 por ciento de todos los casos tratados por esta técnica; 1 caso (25 % de los casos de urgencia urinaria) fue tratado por una combinación de técnicas 3D + IMRT para un 4.7 por ciento de todos los casos tratados por esta combinación de técnicas. (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de los casos en que se presentó urgencia de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	1	25
3D	2	50
3D + IMRT	1	25
Total	4	100.0 %

La toxicidad gastrointestinal se presentó en 21 / 92 casos tratados, para un 22.8 por ciento, siendo los cólicos y el tenesmo rectal los síntomas más frecuentes, ambos con 8 casos cada uno, para un 8.7 por ciento tanto para los cólicos como para el tenesmo rectal; a este le continua la frecuencia y / o cambios en el patrón evacuatorio, con 7 casos para un 7.6 por ciento; luego la diarrea, presentada en 6 casos, para un 6.5 por ciento; y por último, la proctitis, presentada en 2 casos, para un 2.2 por ciento de los casos. (Tabla 13, cuadro 15 y 16).

De los 21 casos en los que se presentó toxicidad gastrointestinal, de acuerdo a la técnica utilizada, 10 casos (47.6 %) fueron tratados por técnica IMRT para un 20 por ciento; 6 casos (28.6 %) fueron tratados por técnica 3D para un 28.6 por ciento; y 5 casos (23.8 %) fueron tratados por una combinación de las técnicas 3D + IMRT para un 23.8 por ciento. (Cuadro 17). Siendo la técnica IMRT en la que se presentaron más casos pero a la vez, en relación a la cantidad de pacientes tratados por cada técnica, fue la técnica 3D la que obtuvo un mayor porcentaje de casos.

Cuadro 15

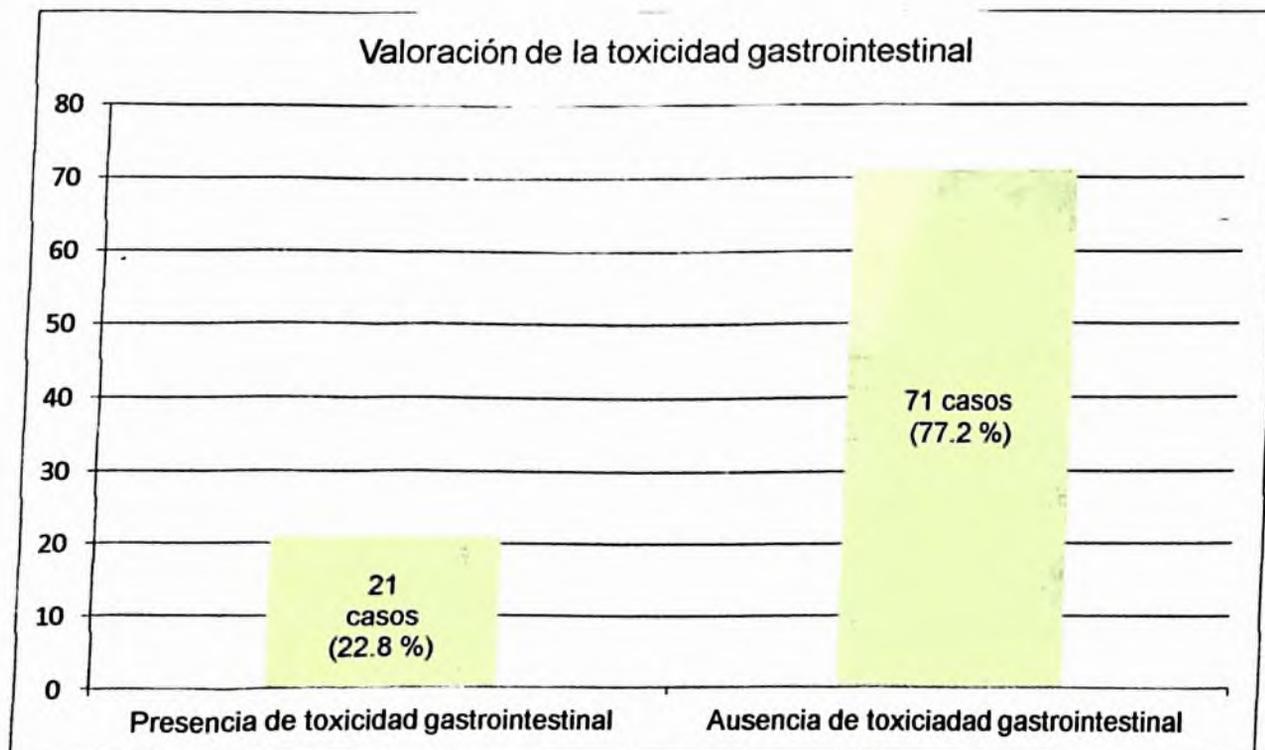
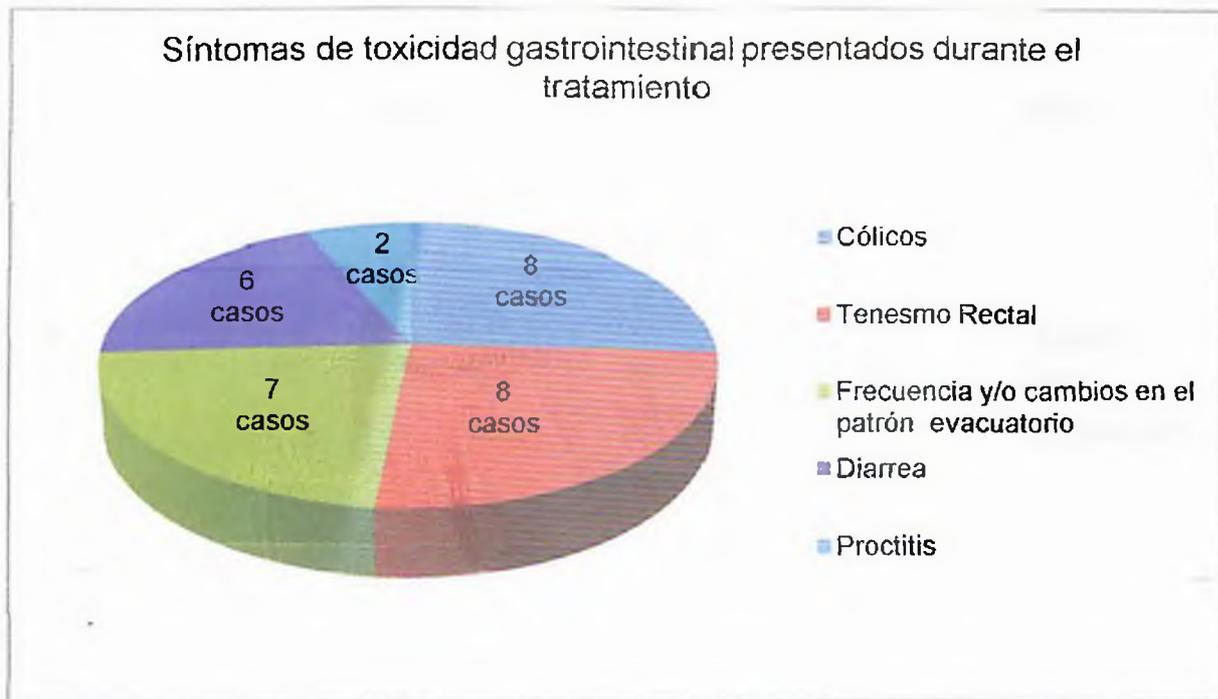


Tabla 13

Síntoma gastrointestinal	No. de casos	Porcentaje*
Cólicos	8	8.7
Tenesmo rectal	8	8.7
Frecuencia y / o cambios en el patrón evacuatorio	7	7.6
Diarrea	6	6.5
Proctitis	2	2.2

*Este porcentaje es en base a los 92 casos estudiados.

Cuadro 16



El grado de toxicidad gastrointestinal más frecuente fue 1, con 13 / 21 casos para un 61.9 por ciento, seguido del grado 2, con 8 / 21 casos para un 38 por ciento. (Cuadro 18). No se presentaron casos de toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4. De acuerdo a la técnica utilizada, la toxicidad gastrointestinal se presentó de la siguiente manera:

De los 8 pacientes que presentaron cólicos, 6 casos (75 % de los casos que presentaron cólicos) fueron tratados por técnica IMRT para un 12 por ciento de los casos tratados con IMRT; 2 casos (25 % de los casos que presentaron cólicos) fueron tratados por una combinación de las técnicas 3D + IMRT para un 9.5 por ciento. No se presentaron cólicos en pacientes tratados con la técnica 3D. (Tabla 14).

De los 6 pacientes que presentaron diarrea, 3 casos (50 % de todos los casos de diarrea) fueron tratados por técnica IMRT, para un 6 por ciento de los casos tratados por esta técnica; 2 casos (33.3 % de todos los casos en que se presentó diarrea) fueron tratados por una combinación de las técnicas 3D + IMRT para un 9.5 por ciento; 1 caso (16.7 % de todos los casos de diarrea) fueron tratados por técnica 3D para un 4.7 por ciento. (Tabla 15).

Cuadro 17

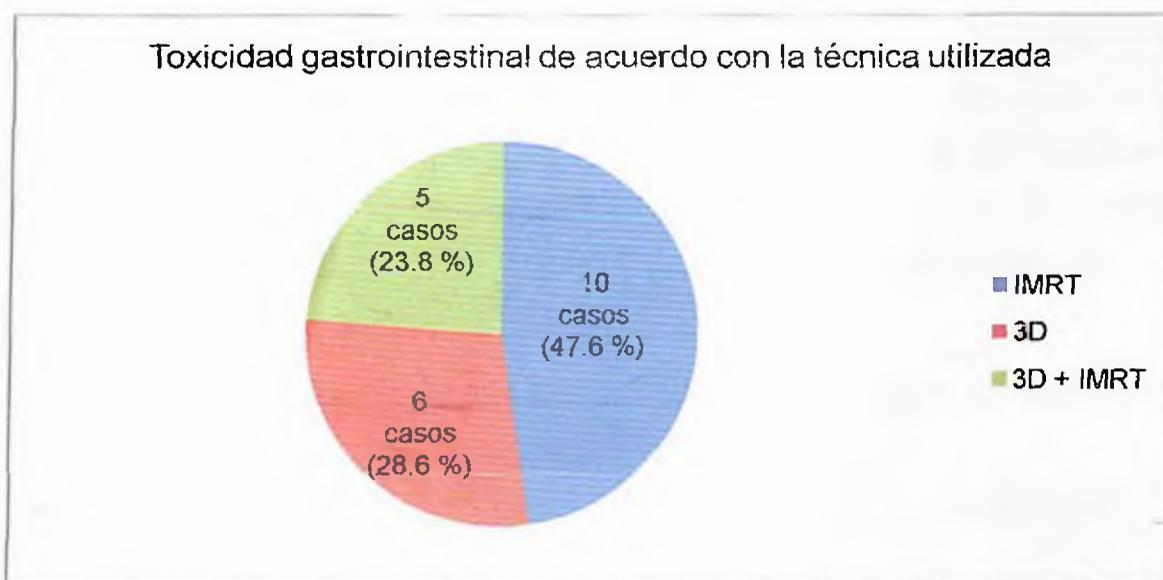
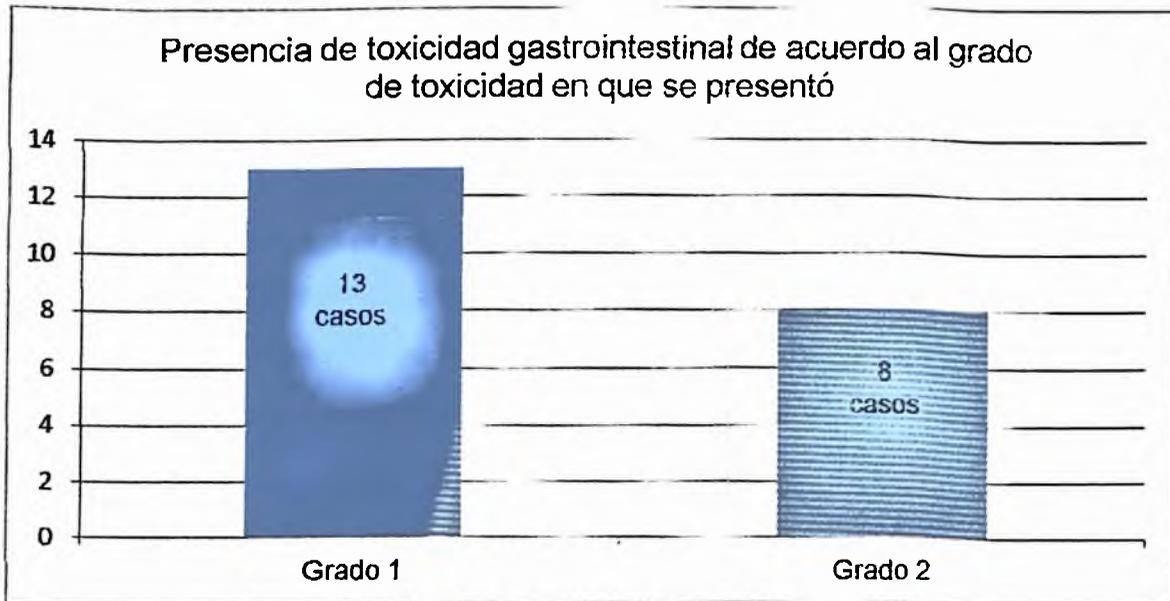


Tabla 14. Distribución de los casos en que se presentó cólicos de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	6	75
3D + IMRT	2	25
Total	8	100.0 %

Cuadro 18



De los 8 pacientes que presentaron tenesmo rectal, 3 casos (37.5 % de todos los casos de tenesmo rectal) fueron tratados por técnica IMRT para un 6 por ciento; 4 casos (50 % de todos los casos de tenesmo rectal) fueron tratados por técnica 3D para un 19 por ciento; 1 caso (12.5 % de todos los casos de tenesmo rectal) fue tratado por una combinación de las técnicas 3D + IMRT para un 4.7 por ciento. (Tabla 16).

Tabla 15. Distribución de los casos en que se presentó diarrea de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	3	50
3D	1	16.7
3D + IMRT	2	33.3
Total	6	100.0 %

Tabla 16. Distribución de los casos en que se presentó tenesmo rectal de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	3	37.5
3D	4	50
3D + IMRT	1	12.5
Total	8	100.0 %

De los 7 casos en los que se presentó frecuencia y / o cambios en el patrón evacuatorio, 3 casos (42.85 % de todos los casos de frecuencia y / o cambios en el patrón evacuatorio) fueron tratados por técnica IMRT para un 6 por ciento; 2 casos (28.6 % de todos los casos de frecuencia y /o cambios en el patrón evacuatorio) fueron tratados por técnica 3D para un 9.5 por ciento; 2 casos (28.6 % de todos los casos de frecuencia y /o cambios en el patrón evacuatorio) fueron tratados por una combinación de técnicas 3D + IMRT para un 9.5 por ciento. (Tabla 17).

De los 2 casos en los que se presentó proctitis, ambos casos (100 % de los casos en los que se presentó proctitis) fueron tratados por técnica IMRT, para un 4 por ciento. (Tabla 18).

Tabla 17. Distribución de los casos en que se presentó frecuencia y / o cambios en el patrón evacuatorio de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	3	42.8
3D	2	28.6
3D + IMRT	2	28.6
Total	7	100.0 %

Tabla 18. Distribución de los casos en que se presentó proctitis de acuerdo con la técnica utilizada

Técnica utilizada	No. de casos	Porcentaje
IMRT	2	100
Total	2	100.0 %

De 92 pacientes estudiados, 18 casos no presentaron ninguna sintomatología. De acuerdo con la técnica utilizada, 9 casos (50%) fueron tratados por la técnica IMRT, 4 casos (22.2 %) fueron tratados por técnica 3D, y 5 casos (27.8 %) por la combinación de ambas técnicas.

IX. DISCUSION

El presente trabajo de investigación es el primer estudio realizado en este centro y en nuestro país, en donde se comparan los efectos secundarios que se pueden presentar en el manejo radioterapéutico del cáncer de próstata, en este caso, los pacientes tratados con riesgo intermedio y alto riesgo, de acuerdo a las técnicas utilizadas (3D, IMRT o una combinación de ambas técnicas).

Este estudio fue designado para probar la hipótesis de que la radioterapia externa es el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo y que por técnica IMRT, los pacientes pueden experimentar menos toxicidad urinaria y gastrointestinal. Esta hipótesis se basa en que la técnica IMRT permite que se logren más altas dosis al órgano blanco, que en nuestro caso es la próstata, y a la vez menor dosis a los órganos que están alrededor.^{6, 8, 60, 88, 89,92}

El manejo radioterapéutico del cáncer de próstata en la Unidad de Radioterapia-Radiocirugía de la Clínica Abreu está basado en dos técnicas principales: la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y la técnica de Radioterapia Conformada Tridimensional (3DCRT), siendo la técnica IMRT la de mayor uso. Esto es consistente con lo recomendado en la literatura revisada para la elaboración este estudio.^{6, 8, 60, 88, 89,92}

Tanto el grupo de riesgo, la edad, el grado de diferenciación de Gleason y el PSA fueron observados para ver cuál era el comportamiento del cáncer de próstata entre los casos estudiados, con el fin aportar más adelante en algún estudio de caracterización del comportamiento del cáncer de próstata en República Dominicana, ya que no existe ningún otro estudio en el país que haya tomado estos datos con el mismo fin.

Cabe mencionar que, dentro de los casos que componen este estudio, el grupo de riesgo mayormente tratado fue el de alto riesgo, con 49 casos, lo que representa un 53.3 por ciento de todos los casos; a pesar de que fue el alto riesgo el riesgo mayormente tratado entre los casos que componen la muestra de este estudio, esto puede variar de país en país, de raza en raza y de centro en centro, por lo que, sólo se debe tomar en cuenta como dato estadístico del centro donde se realizó éste estudio.

Respecto a la edad, se observó una gran cantidad de pacientes con edad avanzada al momento del tratamiento con radioterapia y, por supuesto, al momento de su diagnóstico, siendo los grupos etáreos de 60-69 y 70-79 años los más comunes.

El valor de PSA fue muy variado teniendo como valor promedio 16 ng / ml, pero yendo desde 2.5 ng / ml a 326 ng / ml; y el grado de diferenciación de Gleason más común fue de 7, seguido por 6.

El inicio de la sintomatología en los casos en que se presentó toxicidad, ya sea urinaria o gastrointestinal, se observó con mayor frecuencia al finalizar la segunda semana, concordando con los casos de la literatura estudiada.^{103, 104}

El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes y, tanto la toxicidad urinaria como la gastrointestinal se presentaron de manera muy variada en cuanto a técnicas se refiere. El grado de toxicidad urinaria más común fue 1, y sólo un caso fue grado 3; no habiendo casos reportados de toxicidad grado 4. El grado de toxicidad gastrointestinal más común fue grado 1; no habiéndose presentado casos de toxicidad grado 3 ó 4.

Se presentaron 70 / 92 casos con toxicidad urinaria y, entre los síntomas urinarios, la disuria fue el más común, sin importar la técnica utilizada, siendo la técnica 3D, de acuerdo al volumen de pacientes tratados por esta técnica, en la que se presentaron más pacientes con disuria, representando un 76.2 por ciento de todos los casos tratados por esta técnica. La frecuencia urinaria fue más común en pacientes tratados por técnica IMRT, presentándose en un 40 por ciento de los pacientes tratados por esta técnica. El tenesmo vesical fue más común en pacientes tratados por técnica 3D y la combinación de técnicas 3D + IMRT, cada uno representando el 9.5 por ciento de los pacientes tratados por esas técnicas. La poliuria y / o polaquiuria fue más común en pacientes tratados por una combinación de técnicas 3D + IMRT, representando un 19 por ciento de todos los pacientes tratados por esta combinación de técnicas. La urgencia urinaria fue más frecuente entre los pacientes tratados por técnica 3D, representando un 9.5 por ciento de todos los casos tratados por esta técnica.

Lo que podemos observar en cuanto a la toxicidad urinaria es que, a pesar de que hubo más casos de toxicidad urinaria en pacientes tratados por técnica IMRT, esto se debió a que hubo más casos tratados por esta técnica, ya que, cuando desglosamos en

porcentaje los casos respecto a cada técnica utilizada, vemos que ésta, la técnica IMRT, fue la que menos porcentaje aportó.

La toxicidad gastrointestinal se presentó en 21 / 92 casos, siendo la técnica IMRT la que aportó más casos, pero la técnica 3D fue la que presentó un porcentaje mayor, respecto a la cantidad de casos tratados por esa técnica, representando un 28.6 por ciento de todos los casos tratados por técnica 3D.

Dentro de los síntomas gastrointestinales, los cólicos y el tenesmo rectal fueron los síntomas más comunes observándose cada uno en 8 casos; siendo la técnica IMRT en la que se observaron más casos de cólicos, representando un 12 por ciento de todos los casos tratados por esta técnica; y la técnica 3D la que aportó más casos en cuanto al volumen de su muestra, representando un 19 por ciento de todos los casos tratados por ésta técnica. Entre los casos en que se presentó diarrea, la combinación de técnicas 3D + IMRT fue la que aportó más casos en cuanto al volumen de su muestra, representando 9.5 % de todos los casos tratados por esta combinación de técnicas. La frecuencia y / o cambios en el patrón evacuatorio se presentó en 7 casos, siendo la técnica 3D y la combinación de técnicas 3D + IMRT las que aportaron más casos en cuanto al volumen de pacientes tratados por estas técnicas, representando cada una un 9.5 por ciento de los casos tratados por cada técnica. La proctitis sólo se observó en dos casos, ambos tratados por técnica IMRT, representando un 4 por ciento de todos los casos tratados por esta técnica.

La combinación de técnicas 3D + IMRT se hizo en pacientes que en un inicio fueron planificados por técnica 3D pero que a la vez, la planificación de su tratamiento no fue aprobada debido a las dosis que le llegarían a los órganos a riesgo, por lo que se les hizo una combinación de técnicas para poder bajar la dosis a esos órganos, lo que también favorece a los resultados de la técnica IMRT.

Dentro de los 92 casos que componen la muestra de este estudio, hubo 18 casos en los que no se presentó sintomatología alguna durante todo el tratamiento y, la técnica que aportó la mayoría de estos casos fue la técnica IMRT, representando un 50 por ciento de todos los casos asintomáticos y un 18 por ciento de todos los pacientes tratados por esta técnica.

Estos resultados demuestran que la técnica IMRT sí disminuye la presentación de toxicidad tanto urinaria como gastrointestinal. Hay algunos estudios en donde se ve muy marcada la reducción de la toxicidad gastrointestinal, mas no existe reducción de la toxicidad urinaria;^{103, 105, 106, 107, 108} otros estudios muestran una reducción de ambas.
109

Siendo así, debe la técnica IMRT ser tomada en consideración a la hora de prescribirse un tratamiento de radioterapia para cáncer de próstata, y aunque siempre se hace, muchos pacientes no pueden elegir la técnica IMRT porque su seguro médico no le aprueba el uso de esta técnica de tratamiento, sin saber que a la vez que se disminuye la posibilidad de toxicidad urinaria y gastrointestinal durante todo su tratamiento, también se disminuye la posibilidad de complicaciones tardías presentadas meses y años después de un tratamiento con radioterapia, lo que disminuye visitas médicas futuras y exámenes y / o estudios médicos a consecuencia de estas.

X. CONCLUSION

El tratamiento de radioterapia externa por técnica IMRT fue el que provocó menor toxicidad urinaria y gastrointestinal. A su vez, fue el que presentó una mayor cantidad de pacientes asintomáticos durante todo el tratamiento, por lo que debe ser el tratamiento radioterapéutico de elección en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio y alto riesgo.

XI. RECOMENDACIONES

La salud y bienestar del paciente en general es lo que todo buen médico busca a la hora de tratar a sus pacientes, y no es la exclusión cuando se realizan este tipo de estudios, para poder valorar el trabajo realizado en ellos, por lo que, continuar de manera más amplia este estudio y darle un seguimiento adecuado a estos pacientes sería una forma de contribuir con dar una mejor calidad de servicio de salud.

Seguir implementando técnicas que estén a la vanguardia y que favorezcan al paciente, sobre todo, es otra forma.

Otra recomendación importantísima sería a las aseguradoras, a que le den cobertura a este tipo de técnicas de radioterapia que favorezcan la integridad de los pacientes, y secundariamente las mismas aseguradoras saldrían beneficiadas.

XII. REFERENCIAS

1. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. Connecticut (USA), 2011:96:1220-1270.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Globocan 2008*. V2.0, Cancer incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No 10 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
3. Pow-Sang, Mariela; Huamán, Marco A. *Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2013; 30(1):124-8.
4. D'Amico Anthony V., MD, PhD; Whittington Richard, MD; Malkowicz S. Bruce, MD; Schultz Delray, PhD, et al. *Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer*. *JAMA J*, 1998—Vol 280, No. 11: 969-974.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. *Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 168-172.
6. Gunderson Leonard L., MD; Tepper Joel E., MD. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd ed. 2012. 51:1037-1097.
7. Landmann Christine, M.D; Hunig Reinhard , M.D. *Prostatic specific antigen as an indicator of response to radiotherapy in prostate cancer*. *Inter J Rad Oncol*, 1989; 17(5): 1073-1076.
8. Zelefsky Michael J., M.D; Levin Emily J., B.A.; Hunt Margie, M.S. *Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. *Inter J Rad Oncol*, 2008; 70(4):1124–1129.
9. Langstaff, G.: *Cases of fungus haematodes*. *Med Chir Trans*. 8:279, 1817.
10. Beling, S. *Carcinomatose Degeneration der Vorsteber Druse*. *Archiv. Med*.

- Erfahr, 8:443, 1872.
11. Tanchou, S: *Recherchers sur le Traitement Medicin des Turneurs Cancereuses*. Paris: Park, Germer et Baillierep 277, 1844.
 12. Walshe, W. H. *The Nature and Treatment of Cancer London*. Taylor and Wlton, 1846.
 13. Brodie, B. C.: *Lectures on the Diseases of the Urinary Organs*. 4th ed.; London: Longman, Green, Brown and Thompson, 206, 1849.
 14. Adams, J.: The case of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet*, 1: 393, 1853.
 15. Orlich Castelan, Claudio. Cáncer de la Próstata, revisión historia de la enfermedad y del descubrimiento de su tratamiento con ablación hormonal. *Rev RMCC* 2009;5(58).
 16. Whitney, C. M.: *Malignant disease of the prostate, with report of a case of carcinoma*, *Boston Med Sug J*, 128:361, 1893.
 17. Wolff, R: *Uber des Bosartigen Geschwulste de prostata*. *Deutsche Zeit Chir*, 53:156, 1899.
 18. Albarrán, J and Halle, N.: Hipertrophie et neoplasies epitheliales de la prostate. *Compt. Rend. Soc. Biol*, 5:722, 1898.
 19. Freyer, P.: *Lecture on cancer of the prostate*. *Lancet*, 11: 1680, 1913.
 20. Harrison R.: *Lecture on vesical stones and prostate disorders*. *Lancet*, 2:1660, 1896.
 21. Lytton, B. *Prostate cancer: a brief history and the discovery of hormonal ablation treatment*. *J. of Urol*.165, 1859-1862, 2001.
 22. Stein, A.: *Uber die Extraction der Prostate Wegen Miligneneu Bildangen*. *Archiv Clin Chir*, 39:537, 1889.
 23. Fuller E.: *Recovery with restoration of vesiele function following total extrirpatiuon of the prostate and resection of the bladder for malignant disease*. *Trans. Am. Assoc. Genito Urin. Surg.*, 450, 1898.
 24. Young, H.: *Four cases of radical prostatectomy*. *Johns Hopkins Bull*, 16:315, 1905.
 25. Millin, T.: *Retropubic prostatectomy*. *Lancet*, 2:695, 1945.

26. Walsh, P.C., Lepor, H. and Eggleston, J.C. *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate.* 4:473, 1983.
27. Roentgen. W. C.: *Uber eine Neue Art von Strahlen.* Setz Ger Phys Med, 182, 1895.
28. Curie, Pcurie M. S. and Benoit, G. *Sur une nouvelle substance fatement radioactive, contenue dans la pitchblende.* Compt. Rend,12:1215, 1898.
29. Umbert, A. and Imbert J. *Carcinome prostatopelvienne diffuse, a mairche aigue, gueri par la radiotherapie* Bull. Acad. Med. Paris, 52:139, 1904.
30. Minet, H. *Aplication du radium aux tumeurs vesicales, a l'hipertophie et au cancer de la prostate.* Assoc Franc Urol, 13:629, 1909.
31. Pasteau, O. Ands Degrais. *De l'emploi du radium dans leur traitemente des cancers de la prostate.* J UrolMed Chir, 4:3411913.
32. Desnos, E. *Traitement de la hipertophie a de cancer protatique par la radium,* J. Urol Med Chir, 6:282, 1914.
33. Bugbee, H. G. *Experiences with radium in cancer of the prostate.* J. of Urol, 6:459, 1921.
34. Huggins, C., Stephens, R.C. and Hodges, C.V. *Studies on prostate cancer: 2. The effects of castration on advance carcinoma of the prostate gland.* Arch. Surg., 43:209, 1941.
35. *The Works of John Hunter F.R.S: With notes.* Edited by J.F. Palmer London: Longman, 1837.
36. Gruber, W. *Prostatic atrophy in a man of 68 years castrated early in youth.* Mullers Areh, 1847.
37. Bilharz, A. *Description anatomica organorum genitalium eunichi Aethiopsis.* Berolini, 1859.
38. Pelikan Z. *Gerichtlich-medicinische Untersuchungen uber Das Skopzenthum in Russland, nebst historischen Notizen,* Ricker. Giessen, 1876.
39. Griffiths E. *Observations of the anatomy of the prostate.* J Anat. Physiol, 23:374, 1889.
40. White,W.J.: *Surgical of the hypertrophied prostate.* Ann Surg., 152, 1893.

41. Guyon, Association Francais de l'Urologie. Lancet 1250, 1897.
42. Albarran J. and Metz. *La castration a l'angio neurectomie du cordon dans l'hipertrophie de la prostate Presse. Med Paris*, 1 1:274, 1897.
43. Deming, C. L. Jenkins, R.H. and Van Wagenen, G. *Further studies in the endocrinological relationship of prostatic hypertrophy. J. Urol*, 34:678, 1935.
44. Moore, R. A. and Mc Ciellan A. M. *Histological study of the effect of the sex hormones on the human prostate. J Urol*, 40:641. 1938.
45. Huggins, C. B., Masina, M. H., Eichelberger L. et al. *Quantitative studies of prostatic secretion. Characteristics of the normal secretion, the influence of thyroid, suprarenal and testis extirpation and androgen substitution on the prostatic output. J. Exp Med*, 70:543, 1939.
46. Huggins, C.B. and Clark, P.J. *Quantitative studies of prostatic secretion. 11 The effect of castration and estrogen injection on the hyperplastic prostate glands of dogs. J Exp Med*, 72:747, 1940.
47. Huggins, C.B. and Stevens. R.A.: *The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. J Urol*, 43:105, 1940.
48. Huggins, C.B. and Hodges, C.V. *Studies on prostate cancer: 1.The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cáncer Re*, 1:203, 1941.
49. Young, H.H.: Cancer of the prostate. In *Modern Urology* edited by H. Cabot. Philadelphia: Lea and Febiger, chapt 19, 1936.
50. Munger, A. D. *Experiences in the treatment of carcinoma of the prostate with irradiation of the testicles. J Urol.*, 46:1007, 1941.
51. Huggins, C.B. and Scott, W.W. *Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. Ann Surg.*, 122:1031, 1945.
52. James D. Cox, K. Kian Ang. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results.* 9th edition. - p. 676 -.
53. Siegel Rebecca, MPH; Naishadham Deepa, MA, MS; Jemal Ahmedin, DVM, PhD. *Cancer Statistics, 2013. Ca Cancer J Clin* 2013; 63:11–30.
54. Thompson Ian M., Pauler Ankerst Donna, Chi Chen,et.al. *Assessing Prostate*

Cell 2010; 17:443-454.

66. Wheeler TM, et al: *Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer.* Hum Pathol 1998; 29:856-862.
67. Partin AW, et al: *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.* J Urol 1993; 150:110-114.
68. Kattan MW, et al: *Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma.* Cancer 1997; 79:528-537.
69. Partin AW, et al: *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium.* Urology 2001; 58:843-848.
70. Makarov DV, et al: *Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005.* Urology 2007; 69:1095-1101.
71. Díaz A, et al: *Indications for and the significance of seminal vesicle irradiation during 3D conformal radiotherapy for localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:323-329.
72. Partin AW, et al: *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update.* JAMA 1997; 277:1445-1451.
73. Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P: *Does age influence the behaviour of localized prostate cancer?* BJU Int 2001; 87:629-637.
74. Moul JW, et al: *Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting.* J Urol 1996; 155:1667-1673.
75. Albertsen PC, et al: *The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer.* J Urol 1996; 156:127-132.
76. Ficarra V, et al: *Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy. A systematic review and cumulative analysis of comparative studies.* Eur Urol 2009; 55:1037-1063.

- Cell 2010; 17:443-454.
66. Wheeler TM, et al: *Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer*. Hum Pathol 1998; 29:856-862.
 67. Partin AW, et al: *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer*. J Urol 1993; 150:110-114.
 68. Kattan MW, et al: *Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma*. Cancer 1997; 79:528-537.
 69. Partin AW, et al: *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium*. Urology 2001; 58:843-848.
 70. Makarov DV, et al: *Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005*. Urology 2007; 69:1095-1101.
 71. Díaz A, et al: *Indications for and the significance of seminal vesicle irradiation during 3D conformal radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:323-329.
 72. Partin AW, et al: *Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update*. JAMA 1997; 277:1445-1451.
 73. Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P: *Does age influence the behaviour of localized prostate cancer?* BJU Int 2001; 87:629-637.
 74. Moul JW, et al: *Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting*. J Urol 1996; 155:1667-1673.
 75. Albertsen PC, et al: *The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer*. J Urol 1996; 156:127-132.
 76. Ficarra V, et al: *Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy. A systematic review and cumulative analysis of comparative studies*. Eur Urol 2009; 55:1037-1063.

77. Boorjian SA, et al: *The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era.* J Urol 2010; 183:1003-1009.
78. Van Oort IM, et al: *The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy.* Histopathology 2010; 56:464-471.
79. Kausik SJ, et al: *Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy.* Cancer 2002; 95:1215-1219.
80. Lake AM, He C, Wood Jr DP: *Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease.* Urology 2010; 76:1212-1216.
81. Boorjian SA, et al: *Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era.* J Urol 2007; 178:864-870.discussion 870-871.
82. Schmid HP, et al: *Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy.* Eur Urol 1997; 31:11-16.
83. Cheng L, et al: *Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer.* Am J Surg Pathol 1998; 22:1491-1500.
84. Cookson MS, et al: *Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer. The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer. Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes.* J Urol 2007; 177:540-545.
85. Cox JD: *Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:1035-1041.
86. Roach 3rd M, et al: *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:965-974.

87. Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit, Cuneyt Ebruli. *Basic Radiation Oncology*. Springer, 2010.8:363-385.
88. Cox James D, Ang K. Kian. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. 9th edition, Elsevier, 2010. 28: 676-729.
89. Lu J. J., Brady L. W. *Radiation Oncology, An Evidence-Based Approach*. Springer, 2008. 20: 299-319.
90. Comet Batlle Josep, Vilanova Busquets Joan Carles, Barceló Obregón Joaquim, et al. *Diagnóstico del Cancer de Prostata mediante Espectroscopia de Resonancia Magnetica Endorectal*. Arch. Esp. Urol., 59, 10 (953-963), 2006.
91. Collado Serra Argimiro, Solsona Narbón Eduardo. *Metodología diagnóstica ante la recidiva bioquímica después de prostatectomía radical*. Arch. Esp. Urol., 59, 10 (1.041-1.052), 2006.
92. Brady L.W., Heilmann H.-P., Molls M., Nieder C. *Decision Making in Radiation Oncology*, Vol 2. Springer 2011. 19: 567-609.
93. Epstein JI, et al: *Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer*. JAMA 1994; 271:368-374.
94. Shukla-Dave A, et al: *The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer*. An initial analysis. BJU Int 2007; 99:786-793.
95. Young H. *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*. Bull Johns Hopkins Hosp 1905;16:315–319.
96. Jewett HJ. *The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer*. Urol Clin North Am 1975; 2:105–124.
97. Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, et al. *Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer*. World J Urol 2009; 27:599–605.
98. Chin Joseph L. *Salvage versus adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: argument for adjuvant radiotherapy*. CUAJ • June 2009 • Volume 3, Issue 3.
99. Hayes Shelly Bowers, Pollack Alan. *Parameters for Treatment Decisions for*

- Salvage Radiation Therapy*. JCO November 10, 2005:8204-8211.
100. Yu James B., Makarov Danil V., Gross Cary. *A new formula for Prostate Cancer Lymph Node Risk*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 80, No. 1, pp. 69–75, 2011.
 101. Storey MR, et al: *Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer*. Preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:635-642.
 102. Peeters ST, et al: Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer. *Normal tissue complication probability modeling*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:11-19.
 103. Vijayakumar S., Awam a., Karrison T. *Acute toxicity during external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of different techniques*. Int. J Radiation Oncology Biol. Phys Vol. 25. PP. 359-371. Gill Suki, Thomas
 104. Jessica¹, Fox Chris. *Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy*. Gill et al. Radiation Oncology 2011, 6:145.
 105. Zelefsky Michael J., Fuks Zvi ,Hunt B.A Margie. *High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys Vol. 53, No. 5, pp. 1111–1116, 2002.
 106. Ashman Jonathan B., Zelefsky Micgael J., Hunt Margie S. *Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 3, pp. 765–771, 2005.
 107. Pederson Aaron W., Frianco Janine, Correa David. *Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: An exploration of dose-volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 82, No. 1, pp. 235–241, 2012.
 108. Al-Mamgani Abraham, Heemsbergen Wilma D., Peeters Stephanie T. H. *Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 73, No. 3, pp. 685–691, 2009.
 109. Zelefsky Michael J., Levin Emily J., Hunt Margie. *Incidence of late rectal and*

urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 70, No. 4, pp. 1124–1129, 2008.

XIII.1.2. Parte II.

Evaluación de la sintomatología durante el tratamiento con radioterapia										
A nivel gastrointestinal										
	Si	No	Medicación	Infrecuente	Frecuente	Muy frecuente	Leve	Moderado	Severo	
Cambios en la frecuencia o calidad de sus evacuaciones										
Fistula o perforación										
Molestias a nivel rectal										
Medicación										
Diarrea										
Secreción mucosa										
Dolor a nivel rectal										
Sangrado rectal										
Obstrucción gastrointestinal										
Dolor abdominal										
Tenesmo										
A nivel urinario										
	Si	No	Doble	Casi Horaria	Horaria	Medicación	Frecuente	Muy frecuente	Transfusión	Soda vesical
Frecuencia										
Nocturia										
Espasmo vesical										

Disuria										
Hematuria macroscópica										
Obstrucción urinaria										
Hospitalización										

Hormonoterapia:

Utilizó algún tipo de hormonoterapia antes, durante y post tratamiento con radioterapia?

Si respondió sí, cual o cuales drogas le indicaron?

Tratamiento coadyuvante para comorbilidades:

XIII.2. Cronograma

Variables	Tiempo: 2012-2013	
Selección del tema		Agosto
Búsqueda de referencias	2012-2013	Agosto-Junio
Ejecución revisión de expedientes		Enero
Elaboración del anteproyecto		Julio
Elaboración de tesis		Octubre

XIII.3. Costos y recursos.

IX.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y 2 clínicos) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
IX.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel Multipropósito 20 (8 1/2 x 11)	3 resma	250.00	750.00
Bolígrafos	2 unidades	25.00	50.00
Libreta de apuntes	2 unidades	251.20	300.00
Impresora HP:	1 unidad	12,000	12,000
Computador HP:	1 unidad	21,000	21,000
Cartuchos de tinta HP 901 negra XL	1 paquete de 2 unidades	2,814	2,814
Cartuchos de tinta HP 901 multicolor	1 paquete de 3 unidades	2,100	2,100
IX.3.3. Información			
Adquisición de libros	7	54,600	54,600
Membrecía de revistas	1	2100	2100
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
IX.3.4. Otros			
Encuadernación	2	100.00	200.00
Empaste	5	300.00	1,500.00
Transporte			32, 153.6
Inscripción al curso			6,000.00
Total			\$134,967

XIII.4. Evaluación

Sustentante

Dra. Isabel Reyes Guerrero

Asesores

Dr. Luis E. Moreno S.



Dr. Rubén Darío Pimentel

Jurado

Autoridades



Director de Residencias Médicas



Jefe de Enseñanza



Coordinador de Residencia de Oncología Radioterápica

Autoridades UNPHU



Director Escuela de Medicina

**UNPHU
MEDICINA**



Decano Ciencias de la Salud

Fecha

21/oct/2013

Calificación

100