

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter
Residencia de Oncología Médica

Supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGIA MEDICA

Sustentante:

Federica De Los Santos Torres

Asesores:

Dra. Juana A. Espinal

Dr. William Duke

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2023

CONTENIDO

Agradecimientos	4
Dedicatoria	5
Resumen	6
Abstract	7
I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	9
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco teórico	16
IV.1. Cáncer de Próstata	16
IV.1.1. Historia	16
IV.1.2. Definición	18
IV.1.3. Factores de Riesgo	18
IV.1.4. Clasificación	21
IV.1.4.1 Tipos histológicos y puntuación de Gleason	21
IV.1.4.2 Estadiaje	22
IV.1.4.3 Grupos de riesgo	24
IV.1.5. Fisiopatología	26
IV.1.6. Epidemiología	26
IV.1.7. Diagnóstico	27
IV.1.7.1. Clínico	28
IV.1.7.2. Laboratorio	29
IV.1.7.3. Imágenes	30
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	31
IV.1.9. Tratamiento	31
IV.1.10. Pronóstico y evolución	34

IV.1.11. Prevención	34
V. Operacionalización de las variables	35
VI. Material y métodos	38
VI.1. Tipo de estudio	38
VI.2. Área de estudio	38
VI.3. Universo	39
VI.4. Muestra	39
VI.5. Criterios	39
VI.5.1. De inclusión	39
VI.5.2. De exclusión	39
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	40
VI. 7. Procedimiento	40
VI.8. Tabulación	41
VI.9. Análisis	41
VI.10. Aspectos éticos	41
VII. Resultados	43
VIII. Discusión	55
IX. Conclusión	58
X. Recomendaciones	60
XI. Referencias	61
XII. Anexos	65
XII.1. Cronograma	65
XII.2. Instrumento de recolección de datos	66
XII.3. Consentimiento informado	67
XII.4. Costos y recursos	69
XIII. Evaluación	70

AGRADECIMIENTOS.

A Dios:

Por ser la fuente de sabiduría, entendimiento y fortaleza en este largo camino.

A mi madre:

Por ser apoyo y pilar en los momentos más difíciles.

Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter:

Por ser el medio que me permitió alcanzar mi objetivo.

A mis maestros:

Por su incansable disposición, ayuda y apoyo, por ser ejemplos de superación, dedicación y esfuerzo.

DEDICATORIA.

A mi madre,

Cristina Torres, por amarme y apoyarme incondicionalmente, por darme la fortaleza que permitió que continuara. Te amo ma.

A mi familia,

Fifa, Miguel, Carlos Miguel, Celeste y José Miguel, mi segunda familia, por acompañarme desde el inicio en esta travesía. José Torres, mi abuelo, porque sé que hubieras estado muy orgulloso de mi.

A mis compañeras y compañeros de residencia y de trabajo,

Por ser la familia fuera de casa, por el apoyo, las risas y las lágrimas.

RESUMEN.

Objetivo: Determinar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021. *Material y métodos:* Se llevó a cabo una investigación retrospectiva de tipo observacional con enfoques descriptivo y analítico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica con datos obtenidos a través de la revisión de los expedientes clínicos digitales. *Resultados:* 7.1 por ciento de los pacientes asistidos con cáncer de próstata tenían enfermedad metastásica de inicio, principalmente con afectación ósea, la mediana en meses de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses, con un rango de cero a 39 meses, 75 por ciento progresaron durante la terapia de primera línea. 87.5 por ciento tienen más de 65 años, con una mediana de 71.5 años. La terapia de deprivación androgénica es el método terapéutico de elección como primera línea, el 75 por ciento requirió bifosfonatos por el compromiso óseo. 62.5 por ciento recibió tratamiento local en la próstata con radioterapia, con una mediana de tiempo a la progresión de 33 meses. 50 por ciento de los pacientes con evidencia de progresión lo hicieron con nuevas lesiones en hueso evidenciadas por gammagrafía ósea.

Conclusiones: la terapia de deprivación androgénica es el método terapéutico de elección como primera línea para los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio con una mediana en meses de supervivencia libre de progresión de 18 meses.

Palabras clave: cáncer de próstata, metastásico, ADT, supervivencia libre de progresión.

ABSTRACT.

Objective: To determine the progression-free survival of patients with metastatic prostate cancer starting on androgen deprivation therapy assisted in the medical oncology clinic of the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute in the period January 2019 - December 2021. *Material and methods:* A retrospective observational study with descriptive and analytical approaches was carried out on patients with metastatic prostate cancer starting on androgen deprivation therapy assisted in the medical oncology clinic with data obtained through the review of digital clinical records. *Results:* 7.1 percent of the patients assisted with prostate cancer had early metastatic disease, mainly with bone involvement, the median in months of progression-free survival was 18 months, with a range of zero to 39 months, 75 percent progressed during first-line therapy. 87.5 percent are over 65 years old, with a median of 71.5 years. Androgen deprivation therapy is the therapeutic method of choice as the first line, 75 percent required bisphosphonates due to bone involvement. 62.5 percent received local treatment in the prostate with radiotherapy, with a median time to progression of 33 months. 50 percent of the patients with evidence of progression did so with new bone lesions evidenced by bone scintigraphy. *Conclusions:* androgen deprivation therapy is the therapeutic method of choice as the first line for patients with early metastatic prostate cancer with a median progression-free survival of 18 months.

Keywords: prostate cancer, metastatic, ADT, progression-free survival.

I. INTRODUCCIÓN

Según la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés)¹, el cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres alrededor del mundo y corresponde a la quinta causa de muerte por cáncer en la misma población, tiende a presentarse en pacientes alrededor de la sexta década de la vida y su incidencia aumenta progresivamente con la edad².

En el 2017, la Organización Panamericana de la Salud (OPS)³, informa que anualmente en las Américas se diagnostican alrededor de 413,000 nuevos casos y ocurren 85,000 fallecimientos por cáncer de próstata, también revela que algunos países del Caribe, como Barbados, Trinidad y Tobago y Jamaica son los que tienen las tasas más altas de toda la región. En nuestro país, según las estimaciones del GLOBOCAN¹, hasta el año 2020 se habrían diagnosticado 4,808 nuevos casos por año, lo que corresponde aproximadamente al 24 por ciento de todos los cánceres, superando enfermedades como el cáncer de mama y cérvix en las mujeres. Al igual que las estimaciones mundiales, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar de las enfermedades oncológicas diagnosticadas en hombres (46.5%) en territorio nacional, sin embargo, a diferencia del resto del mundo es la primera causa de muerte por cáncer (34.9%).

El cáncer de próstata consiste en el crecimiento descontrolado y desorganizado de las células que componen la glándula prostática, es una enfermedad de crecimiento lento y silencioso, con una supervivencia a los cinco años de aproximadamente 98 por ciento, sobre todo en pacientes en los que se detecta en etapas tempranas^{2,4}. Esto se debe a que la perspectiva para el diagnóstico y tratamiento ha cambiado de forma drástica con el paso del tiempo. Sin embargo, por información disponible en bases de datos estadounidenses del Instituto Nacional del Cáncer (NIH)⁵, una porción pequeña de los pacientes (8%) debutan con enfermedad diseminada o a distancia, donde el objetivo del tratamiento es disminuir el riesgo de progresión o muerte.

Desde la década de 1940 la terapia de deprivación androgénica (ADT, por sus siglas en inglés) cumple un papel muy importante como opción terapéutica para

pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados. Históricamente, se ha considerado la ADT monoterapia como el enfoque inicial de elección para estos hombres y recientemente, el desarrollo de las terapias combinadas con otros agentes como los antiandrógenos o los citotóxicos han ampliado el panorama del tratamiento del cáncer de próstata metastásico⁶.

I.1. Antecedentes

Al inicio, la ADT se empleaba como terapia de agente único y por más de 50 años ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, los avances en la investigación científica han facilitado el advenimiento de combinaciones de múltiples terapias efectivas como la abiraterona, antiandrógenos de segunda generación (enzalutamida y apalutamida) y agentes quimioterapéuticos como el docetaxel, con el objetivo de prolongar la supervivencia del paciente, con el mínimo de complicaciones y excelente calidad de vida. Estos regímenes de tratamiento logran la normalización de los niveles del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) en más del 90 por ciento de los casos con tasas de respuesta objetiva tumoral superiores al 80 por ciento y, lo más importante, mejora de manera significativa la calidad de vida de los pacientes con enfermedad ósea al disminuir la intensidad del dolor y las tasas de complicaciones como la fracturas patológicas, compresión medular u obstrucciones ureterales, más no deja de ser una alternativa de tratamiento paliativo⁶.

El punto clave del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es alcanzar niveles séricos de testosterona hasta la castración; la terapia de deprivación de andrógenos es la forma no quirúrgica de lograr este objetivo y se ha demostrado que la administración temprana y continua del tratamiento es el régimen que ofrece los mejores resultados. La mediana de supervivencia determinada de los pacientes con metástasis recién diagnosticadas tratados con ADT en monoterapia es de aproximadamente 42 meses^{6,7}. Sin embargo, esta población de pacientes es muy heterogénea, por lo que con la evolución de las terapias se han sugerido factores pronósticos para la supervivencia, entre ellos número y ubicación de las

metástasis, presencia o ausencia de metástasis viscerales, estado funcional, valores iniciales del PSA y fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés)⁷.

La biblioteca de bases de datos Cochrane en sus últimas actualizaciones sugiere que hay mayor beneficio con iniciar temprano con la terapia de deprivación androgénica⁸. Se realizó una amplia búsqueda en diferentes bases de datos, de las que se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados en los que se hiciera una comparación directa de ADT estándar temprana versus diferida; los participantes incluidos tenían como diagnóstico cáncer de próstata avanzado sensible a la castración por el que habrían recibido castración médica o quirúrgica. Se evidenció que el inicio temprano de la ADT probablemente reduzca en un 18 por ciento el riesgo de muerte a largo plazo por cualquier causa [hazard ratio (HR) 0.82; intervalo de confianza (IC) 95% 0.75 – 0.90; evidencia de certeza moderada]; este hallazgo corresponde a 57 muertes menos por cada 1,000 participantes a los cinco años en aquellos pacientes de riesgo moderado y 23 muertes menos en los del grupo de riesgo bajo.

Dentro de los resultados secundarios, se refleja que el inicio temprano de la terapia endocrina también reduce, en un 31 por ciento, el riesgo de muerte por cáncer de próstata con el transcurso del tiempo (HR 0.69; IC 95% 0.57 – 0.84; evidencia de certeza moderada); esto corresponde a 62 muertes menos por cáncer de próstata por cada 1,000 participantes a los cinco años en aquellos pacientes de riesgo moderado y 24 muertes menos en los del grupo de riesgo bajo. La administración temprana de la ADT puede disminuir en un 63% la tasa de eventos óseos [riesgo relativo (RR) 0.37; IC 95% 0.17 – 0.80; evidencia de certeza baja]; traduciéndose en 23 eventos esqueléticos menos por cada 1,000 participantes. Dentro de los efectos adversos del tratamiento, se demuestra que puede aumentar la fatiga y el riesgo de falla cardíaca. Sin embargo, se certifican puntuaciones más altas en los cuestionarios relacionados con factores de calidad de vida en aquellos participantes que iniciaron la terapia endocrina temprano, lo que refleja una mejor calidad de vida⁸.

El ensayo clínico LATITUDE⁹, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fase tres, evalúa el beneficio de utilizar abiraterona con prednisona en

pacientes con enfermedad avanzada de alto riesgo sensible a la castración, fueron asignados al azar 1,199 pacientes a recibir ADT en combinación con abiraterona y prednisona o terapia de privación de andrógenos con placebo doble. Dentro de las características basales de estos individuos se encuentran, una mediana de edad de alrededor de 67 años y buen estado funcional, una puntuación de Gleason mayor o igual a ocho en 97 por ciento o más, tres o más sitios de metástasis óseas, otros sitios de importantes de metástasis incluían hígado, pulmón y ganglios linfáticos regionales.

Se demuestra una mediana en meses de supervivencia libre de progresión radiográfica de 33 meses en el grupo de abiraterona versus 14.8 meses en el grupo de placebo, con una disminución del 53 por ciento del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR 0.47; IC 95% 0.39 – 0.55; P<0.001). Se obtuvieron resultados significativamente mejores en otros puntos de investigación como supervivencia global, progresión hasta el dolor, tiempo a la terapia subsecuente para cáncer de próstata, tiempo al inicio de la quimioterapia, progresión bioquímica y sintomatología relacionada con eventos esqueléticos. Más de la mitad de los pacientes del grupo placebo en combinación con ADT recibió algún tipo de terapia posterior para prolongar la vida, en comparación con los del brazo experimental (57% vs 30%), siendo la quimioterapia a base de taxanos (docetaxel, cabazitaxel) una de las principales herramientas utilizadas (43% versus 28%)⁹.

Desde sus inicios, la utilización de anti – andrógenos no esteroideos como la flutamida, nilutamida o bicalutamida en combinación con ADT ha producido una mejora estadísticamente significativa en lo que es la supervivencia, pero con un beneficio clínico poco convincente. Agentes más modernos dirigidos a los receptores de andrógenos como enzalutamida y apalutamida, en combinación con acetato de abiraterona y la administración continua de prednisona o prednisolona han demostrado más eficacia, mejorando significativamente los resultados clínicos independientemente del volumen de la enfermedad o el grupo de riesgo para el que califique, mostrando también resultados positivos en objetivos como supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión radiográfica, al dolor y a la quimioterapia. La mayoría de los pacientes tratados en los que se ha observado

el mayor beneficio de este enfoque terapéutico son aquellos con enfermedad metastásica de inicio⁷.

ENZAMET¹⁰ es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, fase tres en el que se valora la enzalutamida con terapia estándar de primera línea en cáncer de próstata metastásico, asignando 1,125 hombres a recibir supresión de testosterona más enzalutamida de etiqueta abierta o una terapia estándar con antiandrógenos no esteroideos. Los pacientes incluidos tenían una media de edad de 68 años, buen estado funcional [Estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) 0 – 1, 99%], una proporción pequeña de pacientes tenían metástasis visceral (11% y 12%, respectivamente) y una media en meses de aproximadamente tres meses del diagnóstico de la metástasis. Más del 57 por ciento tenía una puntuación de Gleason superior a ocho y aproximadamente la mitad de la población para ambos brazos (52%) cursaba con enfermedad de alto riesgo, a los que en 45 por ciento se planeó tratamiento temprano o concurrente con docetaxel de los pacientes, de los cuales la mayoría (61%) tenían enfermedad de alto volumen y 27 por ciento de bajo volumen.

El beneficio en supervivencia libre de progresión clínica y supervivencia libre de progresión del PSA a los tres años, como parte de los puntos de investigación secundarios, fue mayor que el efecto sobre la supervivencia global¹⁰. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, se pudo comprobar que el 80 por ciento de los pacientes del brazo experimental seguía con vida, en comparación con el 72% de aquellos que fueron tratados con la terapia estándar, con una reducción del riesgo de muerte de 33 por ciento (HR, 0.67; IC 95%, 0.52 – 0.86; P = 0.002). Los hallazgos en sobrevida de progresión reflejaron que a los tres años el 67 por ciento de los pacientes que recibieron enzalutamida continuaba sin eventos, en comparación con los 37 por ciento del brazo de la terapia estándar, con una reducción del riesgo de progresión clínica, del PSA o muerte de 61% (HR, 0.39; IC 95%, 0.33 – 0.47; P < 0.001), al evaluar el tiempo a la progresión clínica se constata que a los tres años el 68 y el 41 por ciento de los pacientes, respectivamente, permanecían sin eventos, con una reducción del riesgo de progresión clínica del 60 por ciento (HR, 0.40; IC 95%, 0.33 – 0.49; P < 0.001).

Por otra parte, se ha querido evaluar el impacto que tiene el manejo local de la enfermedad prostática con radioterapia en pacientes con enfermedad metastásica de inicio y el beneficio, fuera del contexto de un ensayo clínico no está bien definido y la información disponible es contradictoria. Sin embargo hay ensayos clínicos fase 3, como el HORRAD, que sugieren que a pesar de que no se evidencia una mejoría en la supervivencia global al añadir radioterapia de haz externo al tratamiento con bicalutamida y un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH), el tiempo en meses a la progresión del PSA es menor cuando se combina la terapia endocrina sistémica con el tratamiento local a base de radioterapia, con una mediana de 15 versus 12 meses (HR, 0.78; IC 95%, 0.63 – 0.97)⁶.

1.2 Justificación

El cáncer de próstata se presenta como un problema sustancial de salud para la población masculina del mundo y de República Dominicana, ocupando los principales puestos de causas de morbi – mortalidad. En ocasiones la afección sistémica aparece como resultado directo de la propagación de la enfermedad a otros órganos fuera de la glándula prostática.

A pesar de la diseminación extra – prostática, esta enfermedad con frecuencia suele responder a terapias endocrinas que se han desarrollado con el objetivo de prolongar la supervivencia con el mínimo de complicaciones y excelente calidad de vida; por lo que, es de vital importancia comprender, no solo el funcionamiento, sino también la eficacia de estas opciones terapéuticas disponibles para poder elegir la terapia más adecuada.

En el contexto de la práctica clínica es imperativo entender el patrón de comportamiento de la enfermedad para proporcionar la terapia que consiga el mayor beneficio en supervivencia libre de progresión, retrasando la necesidad de tratamientos sistémicos con efectos secundarios deletéreos como la quimioterapia y mejorando de manera integral la calidad de vida de los pacientes.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Algunos pacientes diagnosticados con cáncer de próstata tienen evidencia de diseminación a distancia desde el inicio de la enfermedad, mientras que otros desarrollan las metastásis después de haber recibido tratamiento definitivo para una enfermedad localizada. La terapia de deprivación androgénica aparece como herramienta fundamental dentro del arsenal terapéutico, en ocasiones asociada a otras modalidades de tratamiento.

En su mayoría, los pacientes con cáncer de próstata avanzado van a presentar una buena respuesta a la ADT, sin embargo, un grupo importante de hombres no logran ser curados, e incluso aquellos que logran remisiones completas de la enfermedad por largo periodos de tiempo inevitablemente van a progresar de forma variable con metástasis resistentes a la castración con una mediana de aproximadamente un año⁸. Algunos de los factores que afectan el curso de la enfermedad van desde la carga de la enfermedad al momento del diagnóstico, la dependencia o no de los andrógenos, incluyendo los tratamientos previos recibidos y la secuenciación de estos.

En la actualidad, el paciente con cáncer de próstata avanzado exige un manejo integral, que se mantiene en incesante desarrollo y evolución con la introducción de nuevos agentes, tanto hormonales como quimioterapéuticos. Resulta de suma importancia establecer precedentes de investigación que funcionen como indicadores del avance y desarrollo de nuestros propios lineamientos de tratamiento y secuenciación de terapias que se ajusten a la necesidad del paciente dominicano con cáncer de próstata avanzado; por lo que es de sumo interés responder preguntas como: ¿Cuál es la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021?

III. OBJETIVOS

III.1. General.

Determinar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021.

III.2. Específicos.

- Determinar la edad al momento del diagnóstico de los pacientes cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica.
- Identificar las características sociodemográficas basadas en los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica.
- Determinar la escala de Gleason y el grupo de riesgo al momento del diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica.
- Identificar las localizaciones anatómicas de las lesiones metastásicas en los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica.
- Clasificar la progresión de la enfermedad de los pacientes con cáncer de próstata metastásico en terapia de deprivación androgénica.
- Identificar las localizaciones anatómicas de progresión de la enfermedad en los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica.
- Identificar el nivel de PSA al diagnóstico y a la progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica.
- Valorar el tiempo a la progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica que recibieron radioterapia.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Cáncer de próstata.

IV.1.1. Historia.

El cáncer se ha etiquetado como una enfermedad moderna, debido a la carga que representa para los actuales sistemas de salud alrededor del mundo por su alta morbi – mortalidad. Sin embargo, el cáncer es una afección que desde hace miles de años viene dejando sus huellas en la población mundial, solo que hasta ahora es que podemos iniciar a comprender lo que significa.

La primera descripción moderna de tumores malignos creciendo en la próstata datan del 1817, cuando W. Lawrence y G. Langstaff en una serie de casos de una enfermedad incurable denominada Fungus Hæmatodes¹¹ describen un paciente masculino de 68 años que había presentado un intenso dolor lumbar y pélvico, acompañado de tenesmo vesical, polaquiuria, hematuria, tos no productiva y disnea. Al examen físico, durante el tacto rectal se encontró una próstata aumentada de tamaño y una uretra que permitía con dificultad el paso de instrumentos dilatadores de diferentes tamaños. Dicho cuadro clínico progresó rápidamente y a pesar de los múltiples intentos de tratamiento, el paciente falleció. La disección reveló una gran efusión retroperitoneal sanguinolenta mezclada con orina fétida, pelvis renales y uréteres dilatados, la presencia de un tumor en la uretra, de consistencia sólida y gran tamaño, que infiltraba la vejiga, cubierto por coágulos de sangre, proveniente del lóbulo medio la glándula prostática; lesiones de similares características, pero de menor tamaño en hígado y ambos pulmones.

En este momento de la historia el diagnóstico de las enfermedades neoplásicas carecía de confirmación histopatológica, se hacía por la apariencia macroscópica; no es sino hasta 35 años más tarde cuando J. Adams¹², un cirujano del Hospital de Londres, reporta el primer caso de cáncer de próstata establecido con examen histológico a la Asociación Real Médica y Quirúrgica de Londres, describiendo un paciente masculino de 59 años con un tumor escirroso en la glándula prostática con afectación de los ganglios linfáticos pélvicos quien murió tres años después de la presentación de sus síntomas; hasta el 1899 en el mundo se habían reportado aproximadamente 67 casos de cáncer de próstata. En el año 1905, el doctor Young

en el Hospital Jhon Hopkins desarrolla el método para la prostatectomía radical perineal y reporta los primeros cuatro casos de cáncer de próstata manejados, de manera paliativa, con la misma. Alrededor de 26 años más tarde, en el 1931 se vuelve disponible la resección transuretral de la próstata, un procedimiento menos mórbido que se aceptó y utilizó velozmente como la mejor técnica para manejar el cáncer con afección obstructiva. Desde entonces la ciencia se ha dedicado a perfeccionar las diferentes técnicas, llegando al punto de que, con la determinación temprana y mejores métodos de estadiaje, las intervenciones quirúrgicas se han convertido en una de las herramientas terapéuticas aceptadas para la curación de la enfermedad, con la menor afección posible a la calidad de vida de los pacientes¹³.

Otro hito importante en la historia del manejo del cáncer de próstata fue el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Roentgen¹⁴ en 1895 y la descripción de las propiedades del Radium por Marie Curie¹⁵ en 1898, que fueron los conceptos iniciales que dieron paso al desarrollo y uso de la radioterapia en el tratamiento de las enfermedades oncológicas; al inicio se utilizó exclusivamente para manejo del dolor provocado por las metástasis óseas hasta que en la década del 1950 se desarrollan los equipos con cobalto 60 y los aceleradores lineales que permitieron el tratamiento de la enfermedad en su sitio primario¹³.

Alrededor del 1940 se descubre e implementa la terapia de ablación androgénica como un método efectivo para el tratamiento del cáncer de próstata⁶. El nacimiento del concepto de los efectos de la castración data del 1837 cuando John Hunter demuestra, a través de estudios comparativos anatómicos de la anatomía de diversos animales, la conexión los testículos y los órganos sexuales secundarios¹⁶; con el paso del tiempo y el desarrollo de las investigaciones se comenzaron a describir casos de atrofia prostática en hombres que habrían sido castrados en su juventud por diversas razones y ante la evidencia, la interrogante sobre la posibilidad de utilizar la castración como tratamiento para las patologías obstructivas de la próstata¹³. Hasta que en 1941, por Huggins de la Universidad de Chicago¹⁷, tiene lugar el descubrimiento más importante sobre los efectos de la castración y de la administración de estrógenos sobre las células del cáncer de

próstata, luego de haber demostrado la relación de los contenidos de las secreciones prostáticas con la estimulación hormonal, con estudios en perros viejos con crecimiento prostático se demostró que tanto la castración como la administración de estrógenos producía un efecto de disminución rápida de los tumores en la glándula prostática.

Al continuar las investigaciones sobre los efectos de la castración en los crecimientos prostáticos, se les realizó una orquiectomía a tres pacientes, uno de ellos con cáncer de próstata con gran induración en el lóbulo izquierdo y diseminación pélvica, luego de 86 días de la orquiectomía la induración en el lado izquierdo había disminuido y se pudo hacer una enucleación de la glándula, el examen histológico de la pieza mostró atrofia epitelial sin evidencia de cáncer¹⁸. Acompañado de Hodges¹³, efectuaron estudios en ocho pacientes con cáncer de próstata y diseminación ósea para determinar los efectos de la castración y administración de estrógenos en la elevación de las fosfatasa ácida y alcalina y descubrieron que la deprivación androgénica lleva a una rápida disminución de la fosfatasa ácida, por lo que esta proporciona un método para medir los efectos de la terapia endocrina.

IV.1.2. Definición.

El cáncer de próstata es un tipo común de cáncer alrededor del mundo, que consiste en el crecimiento descontrolado y desorganizado de las células que componen la glándula prostática. Es una enfermedad con una inmensa heterogeneidad en su presentación, biología molecular y pronóstico^{2,4}.

IV.1.3. Factores de riesgo.

El cáncer de próstata es una enfermedad multifactorial, su padecimiento depende de la contribución de varios factores. No se ha logrado determinar una causa exacta de la aparición de esta patología, sin embargo, de los distintos factores de riesgo conocidos, los más importantes son la edad, la etnia, los factores genéticos y los factores dietéticos¹⁹.

- **Edad.** El cáncer de próstata es una de las enfermedades malignas que guarda una fuerte relación con la edad, su diagnóstico clínico se realiza rara vez antes de los 40 años y su incidencia aumenta rápidamente a partir de entonces, alcanzando su punto máximo entre los 65 y 74 años. En los datos disponibles del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer⁵, los porcentajes de nuevos los casos de cáncer de próstata para hombres de 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64, 65 a 74, 75 a 84 y 85 entre 2011 y 2015 fueron 0.5, 9.0, 32.7, 38.8, 15.1 y 3.9 por ciento, respectivamente. Esta prevalencia creciente refleja aumentos específicos de la edad de los niveles séricos de PSA y el tamaño de la próstata, pero curiosamente es inversa a la disminución relacionada con la edad en los niveles séricos de testosterona⁴. Aunque la incidencia general es baja, algunos datos sugieren que la incidencia de cáncer de próstata en hombres jóvenes ha estado aumentando a nivel mundial en los últimos años, en un estudio derivado de la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos y la base de datos de la carga global de enfermedad del Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud, la cantidad de hombres diagnosticados con cáncer de próstata antes de los 40 años se ha duplicado desde 1995 (de aproximadamente 0,1 por 100,000 a 0,2 por 100, 000), con la mayor parte del aumento en hombres de 30 a 40 años^{19,20}. Característicamente, estos hombres más jóvenes tienen un mayor riesgo de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico inicial y una mayor tasa de mortalidad en comparación con los hombres en grupos de mayor edad²⁰.
- **Etnia.** La raza es un fuerte factor de riesgo de cáncer de próstata. Es más común la afección en hombres negros que en blancos o hispanos; las tasas de incidencia promedio anualizadas para hombres de 70 años por cada 100,000 habitantes para afro – americanos, blancos americanos y asiáticos – americanos es de aproximadamente 1,600, 1,000 y 700, respectivamente¹⁹. En todo el mundo, existen diferencias en la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, las razones precisas de esto se

desconocen, pero se entiende que, a pesar de que las diferencias biológicas de las poblaciones puedan tener un papel importante, coexisten diferencias no biológicas como los factores socio – económicos y el acceso a la atención de salud que juegan un rol relevante. A nivel mundial, las tasas de mortalidad más altas por cáncer de próstata se encuentran en el Caribe, seguida por África del Sur y Central⁴.

- Historia familiar. Los hombres con antecedentes familiares de cáncer de próstata, en particular aquellos con un familiar de primer grado que fue diagnosticado antes de los 65 años, tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata. Asimismo, los antecedentes familiares de otros cánceres potencialmente hereditarios como el cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, cáncer de mama masculino, cáncer colorrectal, ovario, páncreas y melanoma también puede aumentar el riesgo de tener cáncer de próstata en algún momento de la vida¹⁹, debido a alteraciones de la línea germinal en los genes de reparación de roturas de doble cadena del ADN (MMR) como los genes MSH2 y MSH6²¹.
- Factores dietéticos. Diversos estudios epidemiológicos han analizado el papel que juega la dieta en el desarrollo del cáncer de próstata. Se ha evidenciado que los descendientes de inmigrantes de Asia oriental en los Estados Unidos tienen mayor riesgo de la enfermedad al compararlos con sus padres y abuelos que pasaron mucho tiempo de sus vidas en Asia; de los posibles factores que podrían darle explicación a esto, la dieta ha tiene una participación determinante⁴. Se ha comprobado que las dietas basadas en ingestas importantes de grasa animal y fritos con bajo aporte de vegetales y antioxidantes se asocian con mayor probabilidad de cáncer de próstata¹⁹.

En adición a estos factores de riesgo, la obesidad, el estado de inflamación e infección crónica, los hábitos tóxicos como el consumo excesivo de alcohol y de tabaco, así como también la exposición continua a ciertos carcinógenos ambientales como el agente naranja o el clordecona han sido asociados con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata^{4,19}.

IV.1.4. Clasificación.

IV.1.4.1 Tipos histológicos y puntuación de Gleason.

Más del 95 por ciento de los cánceres de próstata son adenocarcinomas acinares, estos están conformados por células cuboidales bajas con citoplasma pálido, núcleos redondos, nucléolos prominentes y mucina azul intraluminal; algunas de las variantes que pueden aparecer son tumores pseudohiperplásicos, de glándulas espumosas, mucinosos y atróficos, otras variantes con células en forma de anillo de sello, tumores de células gigantes pleomórficas y sarcomatoso son menos frecuentes. El restante cinco por ciento se corresponde con un subtipo morfológico diferente, el adenocarcinoma ductal, compuesto por células columnares con citoplasma de predominio basófilo, núcleos ovalados alargados y nucléolos pequeños, dispuestas en estructuras cribiformes expansivas complejas con espacios luminales irregulares, ramificados en forma de hendidura; son de comportamiento clínico más agresivo⁴.

Un tercer tipo morfológico de cáncer de próstata, el menos frecuente (<1%), es el carcinoma de células pequeñas o neuroendocrino de alto grado, puede aparecer dentro del contexto de un tratamiento con terapia endocrina para tumores acinares o ductales metastásicos, o de novo. La estructura histológica se basa en láminas de células uniformes con escaso citoplasma basófilo, núcleos redondos, nucléolos pequeños y destacada actividad mitótica/apoptótica; aparece como una enfermedad de gran tamaño, localmente avanzada y comportamiento agresivo⁴.

El sistema de puntuación de Gleason, sistema de clasificación histológica del cáncer de próstata, se basa en diferentes patrones arquitectónicos y heterogeneidad morfológica para asignar patrones primarios, secundarios y/o terciarios. Se describen cinco patrones histológicos, solo los tres últimos se reconocen en el cáncer de próstata ⁴:

- Patrón de Gleason 1: Glándulas pequeñas y uniformes.
- Patrón de Gleason 2: Glándulas envueltas de gran cantidad de estroma.
- Patrón de Gleason 3: Glándulas bien formadas.
- Patrón de Gleason 4: Glándulas mal formadas, fusionadas y/o cribosas;

- Patrón de Gleason 5: Células individuales, láminas, cordones, nidos sólidos y/o necrosis.

La puntuación de Gleason se obtiene al sumar el grado histológico predominante al grado histológico no predominante más alto; desde el Gleason 3 + 3 = 6 hasta el Gleason 5 + 5 = 10. La Sociedad Internacional de Patología Oncológica (ISUP) en conjunto con la OMS, con el objetivo de refinar la capacidad pronóstica de la puntuación de Gleason introduce el sistema de Gleason modificado, agrupando las puntuaciones de la siguiente manera^{2,4}:

- Grado 1: Puntuaciones de Gleason ≤ 6 .
- Grado 2: Gleason 3+4 = 7.
- Grado 3: Gleason 4+3 = 7.
- Grado 4: Puntuaciones de Gleason = 8.
- Grado 5: Puntuaciones de Gleason = 9 o 10.

IV.1.4.2 Estadiaje.

A los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata se les asigna un grupo pronóstico clínico, basado en la información que se obtiene con la biopsia, el tacto rectal digital y los estudios de imágenes de acuerdo con el sistema de clasificación del TNM (tumor, ganglio, metástasis) basado en la octava edición del manual de estadificaciones del cáncer del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés). Mientras que, a los pacientes que eventualmente se someten a prostatectomía radical, se les asigna un grupo pronóstico patológico, que se basa en la examinación del espécimen quirúrgico que le fue resecado para tomar las próximas decisiones terapéuticas^{4,22}.

El estadio clínico del tumor primario (cT) se clasifica²²:

- Tx. Tumor que no puede ser valorado.
- cT0. Sin evidencia de tumor primario.
- cT1. Tumor clínicamente inaparente que no es palpable.
 - cT1a. Hallazgo histológico incidental de tumor en el cinco por ciento o menos del tejido resecado.

- cT1b. Hallazgo histológico incidental de tumor en más del cinco por ciento del tejido resecado.
- cT1c. Tumor identificado por biopsia con aguja, encontrado en uno o ambos lados, pero no palpable.
- cT2. Tumor palpable confinado a la próstata.
 - cT2a. Involucra la mitad de un lado o menos.
 - cT2b. Involucra más de la mitad de un lado, pero no ambos.
 - cT2c. Involucra ambos lados.
- cT3. Tumor extra – prostático que no está fijo o no invade órganos adyacentes.
 - cT3a. Extensión extra – prostática (unilateral o bilateral).
 - cT3b. El tumor invade vesícula(s) seminal(es)
- cT4. Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes, además de las vesículas seminales.

El estadio patológico del tumor primario (pT) se divide²²:

- pT2. Confinado al órgano.
- pT3. Extensión extra – prostática.
 - pT3a. Extensión extra – prostática (uni o bilateral) o invasión microscópica del cuello vesical.
 - pT3b. El tumor invade vesícula(s) seminal(es)
- pT4. Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes, además de las vesículas seminales.

Los ganglios linfáticos regionales son aquellos de la pelvis que se encuentran debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes, incluyendo los hipogástricos, obturadores, ilíacos y sacros; los ganglios fuera de la pelvis verdadera son considerados como metástasis a distancia. La estadificación clínica y patológica se determina por la posibilidad o no de evaluarlos (Nx), su presencia (N1) o ausencia (N0). Del mismo modo, los pacientes se estratifican como sin (M0) o con (M1) metástasis a distancia; los últimos se subclasifican según el sitio o sitios de la enfermedad²²:

- M1a. Afectación de ganglios linfáticos no regionales.

- M1b. Afectación ósea.
- M1c. Pacientes con afectación en otros sitios con o sin compromiso óseo.

Estas consideraciones, en conjunto con los niveles séricos de PSA previo al tratamiento y el grupo de grado histológico definen los grupos pronósticos, dividiendo los adenocarcinomas y carcinomas escamosos de próstata en etapas que van del I al IV (imagen 1).

Cáncer de próstata TNM grupos de estadio pronóstico AJCC UICC 8a edición

Cuando T es ...	Y N es ...	Y M es ...	Y PSA es ...	Y Grade Group es ...	Entonces el grupo de escenario es ...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20	4 4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Ninguna	1-4	IIIB
Cualquier T	N0	M0	Ninguna	5 5	IIIC
Cualquier T	N1	M0	Ninguna	Ninguna	IVA
Cualquier T	Cualquier n	M1	Ninguna	Ninguna	IVB

NOTA: Cuando PSA o Grade Group no están disponibles, la agrupación debe determinarse por categoría T y / o PSA o Grade Group según esté disponible.

Imagen 1. Cáncer de próstata, TNM grupos de estadio pronóstico AJCC/UICC 8va edición. Tomada de Initial staging and evaluation of males with newly diagnosed prostate cancer. UpToDate.

IV.1.4.3 Grupos de riesgo.

El tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata de reciente diagnóstico, especialmente para aquellos de estadio temprano, debe de tomar en cuenta la historia natural de la enfermedad, el riesgo de diseminación a distancia y su potencial mortalidad, por lo que la estadificación clínica inicial se basa en los hallazgos obtenidos a través del tacto rectal digital, los valores del PSA, puntuación de Gleason y grupo de grado evidenciados en la biopsia inicial; características

juntas que permiten la estratificación en grupos de riesgo para facilitar la estandarización de las recomendaciones terapéuticas^{23,24}.

La estructura de estratificación más utilizada por las diferentes asociaciones para la creación y diseño de guías terapéuticas son las categorías definidas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), agrupa el riesgo en 5 niveles²⁴:

- Muy bajo riesgo. Tiene lo siguiente: cT1c, grupo de grado 1, PSA <10ng/ml, menos de tres fragmentos de biopsia de próstata positivos, ≤50% de cáncer en cada fragmento, densidad el PSA <0.15ng/mL/g.
- Bajo riesgo. Tiene lo siguiente, pero no califica para el grupo de muy bajo riesgo: cT1c – cT2a, grupo de grado 1, PSA <10ng/ml.
- Riesgo intermedio. Tiene lo siguiente: no tiene características de grupos de alto y muy alto riesgo, pero tiene al menos un factor de riesgo intermedio (cT2b – cT2c, grupo de grado 2 o 3, PSA 10 – 20ng/ml).
 - Favorable. Tiene lo siguiente: grupo de grado 1 o 2, <50% de los fragmentos de la biopsia positivos.
 - Desfavorable. Tiene uno o más de lo siguiente: dos o tres de los factores de riesgo intermedio, grupo de grado 3, ≥50% de los fragmentos de la biopsia positivos.
- Alto riesgo. No tiene características de muy alto riesgo, pero si una característica de alto riesgo (cT3a o grupo de grado 4 / 5 o PSA >20ng/mL).
- Muy alto riesgo. Tiene al menos una de las siguientes: cT3b – cT4, patrón primario de Gleason 5, dos o tres características de alto riesgo, más de cuatro fragmentos de biopsia con grupo de grado 4/5.

En la actualidad se reconoce que existen varios métodos de estratificación, sin embargo, no todos han sido utilizados dentro del contexto de ensayos clínicos por lo que su capacidad para proveer recomendaciones basadas en la evidencia es limitada.

IV.1.5. Fisiopatología.

El cáncer de próstata aparece cuando el ritmo de división celular sobrepasa el de la muerte, promoviendo un crecimiento tumoral dentro de la glándula prostática sin control. Luego del evento inicial, fomentado por la injerencia de uno o más factores de riesgo, que provoca la capacidad de las células de malignizarse, otras mutaciones de un gran número de genes, incluyendo los genes para el p53 y Rb1, llevan a progresión y metástasis^{19,25}.

Se han identificado lesiones precancerosas, las neoplasias prostáticas intraepiteliales (PIN, por sus siglas en inglés), especialmente aquellas con características histológicas de alto grado, que tienen la capacidad morfológica para evolucionar desde el epitelio normal de la glándula a un carcinoma invasivo temprano; estas lesiones de alto grado son las displasias moderadas a severas y los carcinomas in situ. La condición de lesión precursora finaliza cuando las células penetran la membrana basal e invaden el estroma, lo que se considera como evidencia de adenocarcinoma^{4,25}.

IV.1.6. Epidemiología.

Actualmente el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en frecuencia y el quinto lugar en mortalidad alrededor del mundo¹. En el año 2021, más de 248,000 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata en los Estados Unidos, lo que representa el 13 por ciento de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en ese país, lo que lo hace ser el cáncer más común en los hombres con un diagnóstico estimado de uno de cada ocho hombres (12.5%) a lo largo de su vida. Aunque el tiende a ser indolente y a tener una larga historia natural, también es una enfermedad letal, se estima que en el mismo año más de 34,000 hombres fallecieron por cáncer de próstata en los Estados Unidos, lo que representa el 5.6 por ciento de todas las muertes por cáncer colocándolo como la segunda causa de muerte; se estima que uno de cada 41 hombres (2,4%) va a fallecer a causa de la enfermedad⁴. Alrededor de ocho por ciento de los hombres con cáncer de próstata

tendrá una enfermedad diseminada al momento del diagnóstico y se les estima una supervivencia a los cinco años de aproximadamente 34 por ciento⁵.

La OPS en el 2017 informó que anualmente en las Américas se diagnostican alrededor de 413,000 nuevos casos y ocurren 85,000 fallecimientos por cáncer de próstata, también revela que algunos países del Caribe, como Barbados, Trinidad y Tobago y Jamaica son los que tienen las tasas más altas de toda la región³. En la República Dominicana, hasta el año 2020 se habrían diagnosticado 4,808 nuevos casos por año, lo que corresponde aproximadamente al 24 por ciento de todos los cánceres, superando enfermedades como el cáncer de mama y cérvix en las mujeres. Al igual que las estimaciones mundiales, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar de las enfermedades oncológicas diagnosticadas en hombres (46.5%) en territorio nacional, sin embargo, a diferencia del resto del mundo es la primera causa de muerte por cáncer (34.9%)¹.

En el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, uno de los principales centros oncológicos de referencia de la República Dominicana, según el Registro Hospitalario de Tumores²⁶ las estadísticas hasta el 2021 reflejan que el cáncer de próstata representa el segundo tipo de cáncer que se diagnostica con más frecuencia en la población dominicana con el 28 por ciento de todas las neoplasias detectadas en el instituto, asimismo ocupa el primer lugar (65%) de los cánceres diagnosticados en hombres. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en edades de la sexta décadas de la vida, 81 por ciento de los pacientes tiene más de 61 años; aproximadamente la mitad de los hombres tienen una enfermedad localmente avanzada, la menor proporción (3%) se presenta en enfermedad metastásica.

IV.1.7. Diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de cáncer de próstata se deriva de los hallazgos histológicos que se encuentran en la muestra de tejido obtenido a través de una biopsia prostática. Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 78 por ciento de los pacientes tienen una enfermedad localizada, por lo que no suele haber manifestaciones clínicas. Del restante, 12 por ciento tendrá una enfermedad que

compromete los ganglios linfáticos regionales y la minoría (alrededor del 6%) debutará con una enfermedad a distancia².

El comportamiento clínico de la enfermedad es muy variable, desde un tumor bien diferenciado, asintomático, microscópico, descubierto por pruebas de detección, hasta el carcinoma invasivo de alto grado, clínicamente sintomático, con enfermedad a distancia que provoca morbilidad y muerte, por lo que la evaluación de un paciente con sospecha de cáncer de próstata implica una historia clínica muy detallada, un examen físico completo y pruebas diagnósticas histológicas, de imágenes y laboratorio que orienten tanto hacia el diagnóstico presuntivo como al estadio de la enfermedad^{2,4}.

IV.1.7.1. Clínico.

La presentación del cáncer de próstata con síntomas es muy poco frecuente, sin embargo, esto significa que la enfermedad ha salido de la glándula prostática. Los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos relacionados con el tracto urinario inferior, como urgencia urinaria, polaquiuria, tenesmo vesical, disuria, hematuria o nicturia, pueden aparecer otros síntomas como el dolor pélvico o perineal y algunos más relacionados con la función sexual como la hematospermia y disfunción eréctil; es común encontrar estos síntomas en afecciones no malignas, crónicas o infecciosas. En los pacientes metastásicos, algunos de los síntomas que llaman la atención son fatiga, astenia, hiporexia, pérdida de peso, debilidad y dolor óseo, especialmente lo último cuando hay diseminación ósea y se producen fracturas patológicas y síndromes de compresión medular^{2,4}.

Al examen físico, los hallazgos anormales durante la examinación directa de la próstata a través del tacto rectal digital es el signo clave para sospechar del padecimiento de cáncer de próstata; estos hallazgos pueden ser induraciones, lesiones nodulares o asimetrías de la glándula, especialmente en los aspectos laterales y posterior, que son los únicos que pueden ser evaluados a través del recto. Un número importante de hombres tienen hallazgos al tacto rectal digital como firmeza y crecimiento simétrico de la próstata, estos se suelen corresponder con el padecimiento de hiperplasia prostática benigna (un crecimiento benigno de

la próstata), de todas formas, la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata pueden coincidir. Un tacto rectal digital anormal, independiente del valor del PSA, es una indicación de realizar una biopsia prostática; del 65 al 75 por ciento de los cánceres de próstata pueden ser detectados a través del tacto rectal digital, por lo que este sigue siendo una práctica recomendada para su detección^{2,4}.

IV.1.7.2. Laboratorio.

Actualmente, el acceso a la atención médica es elemental, por lo que resulta común recibir pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que han sido descubiertos por sospecha en estudios de imágenes o pruebas de laboratorio. El antígeno prostático específico (PSA) en suero es, por lo general, la primera analítica solicitada; es la que más se utiliza y con mayor valor para la detección temprana^{2,4}.

De forma simple, los valores elevados de PSA aumentan la probabilidad de cáncer de próstata; sin embargo, un valor de corte tradicional por encima del cual se justificaría la toma de una medida ($>3\text{ng/mL}$) no suele ser universal. Se puede encontrar una variabilidad importante entre los valores considerados normales del PSA, por ejemplo, los rangos de referencia se especifican por la edad, estos van aumentando con la edad^{2,4}:

- 40 – 49 años: 0 – 2.5ng/mL
- 50 – 59 años: 0 – 3.5ng/mL
- 60 – 69 años: 0 – 4.5ng/mL
- 70 – 79 años: 0 – 6.5 ng/mL

Se debe tomar en cuenta que a mayor valor del PSA, más alto es el riesgo de encontrar cáncer en la biopsia, por lo que resulta útil evaluar si el último valor reportado a aumentado ($>0.75\text{ng/mL}$) en relación con el valor del año anterior. Es igual de importante destacar que las elevaciones del PSA pueden aparecer en un grupo importante de patologías no cancerosas que van desde procesos infecciosos o inflamatorios a cuadro crónicos como la hiperplasia prostática benigna^{2,4}.

IV.1.7.3. Imágenes.

El punto clave que define la intención terapéutica es el estadio de la enfermedad, si está confinada a la próstata o si hay extensión fuera de ella y esto es difícil de lograr con base exclusiva en los resultados del tacto rectal digital, niveles de PSA y hallazgos histológicos, ya que puede resultar en la sub-estadificación del paciente y, de la mano, un tratamiento inadecuado. Las imágenes diagnósticas cumplen un rol fundamental, facilitando información necesaria para la correcta estadificación, evaluación de grupo de riesgo y planificación del tratamiento⁴.

La sonografía transrectal ha sido utilizada por mucho tiempo como una herramienta diagnóstica y estadificadora, con baja sensibilidad (31 – 83%) para la identificación de lesiones y limitada capacidad de establecer extensión fuera de la próstata; la adición de las modalidades de doppler y ecografía mejoran la detección de lesiones en la glándula, pero ningún cambio realmente importante en la precisión de la estadificación. Por otra parte, la resonancia magnética se ha establecido en las últimas décadas como un instrumento indispensable en la detección y estadificación local del cáncer de próstata, gracias a las mejoras técnicas que proveen imágenes de mejor resolución se hizo posible formular el Sistema de Informes y Datos de Imágenes de la Próstata (PI-RADS, por sus siglas en inglés) con la intención de homogeneizar los resultados y facilitar la evaluación de las lesiones dentro de la próstata. Esta escala de cinco puntos clasifica las lesiones en función de la probabilidad de ser cáncer, facilitando la toma de decisión de realizar o no una biopsia y reducir la sobre – detección de lesiones con bajo potencial de malignidad; la escala define los puntos^{4,22}:

- PI – RADS 1. Muy poco probable que haya cáncer clínicamente significativo.
- PI – RADS 2. Poco probable que haya cáncer clínicamente significativo.
- PI – RADS 3. La presencia de cáncer clínicamente significativo es equívoca.
- PI – RADS 4. Es probable que haya cáncer clínicamente significativo.
- PI – RADS 5. Muy probable que haya cáncer clínicamente significativo.

El resto de los estudios de imagen que complementan el estadiaje se realizan de acuerdo con las recomendaciones según el grupo de riesgo al que pertenece el paciente. Los individuos del grupo de bajo riesgo son los que tienen la menor

probabilidad de tener enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, por lo que en estos no se recomienda la realización de imágenes diagnósticas; para aquellos en grupos de riesgo intermedio y alto, donde es más probable que exista compromiso ganglionar y óseo, del 10 y 40 por ciento, respectivamente, se recomienda la evaluación sistémica con tomografías, gammagrafías óseas, tomografía con emisión de positrones (PET/CT, por sus siglas en inglés) y PET/CT con radio – trazadores sensibles dirigidos al antígeno de membrana específico para próstata (PSMA, por sus siglas en inglés) para mayor estratificación del riesgo y mejor planificación del tratamiento^{4,22}.

IV.1.8. Diagnóstico diferencial.

Los diagnósticos diferenciales del cáncer de próstata se pueden derivar del estadio inicial de la enfermedad. Por la sintomatología de las enfermedades localmente avanzadas se puede sospechar de una prostatitis bacteriana aguda o no bacteriana, absceso prostático, hiperplasia prostática benigna o de tuberculosis benigna del sistema genitourinario²⁷.

Es importante tener en cuenta ciertas consideraciones diagnósticas para los casos de enfermedad metastásica inicial. Las metástasis óseas suelen ser de naturaleza blástica, pero pueden ocurrir lesiones líticas que faciliten la aparición de fracturas patológicas, por lo que ciertos hallazgos radiológicos pueden simular la enfermedad de Paget del hueso. Asimismo, las manifestaciones neurológicas pueden hacer sospechar de compromiso nervioso o medular, principalmente la debilidad repentina de los miembros inferiores²⁷.

IV.1.9. Tratamiento.

El tratamiento del cáncer de próstata se basa en tres pilares, cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico, que puede dividirse en terapia endocrina y quimioterapia; el desarrollo contemporáneo de diferentes estrategias de tratamiento sistémico ha llevado al uso de combinaciones con ADT para la terapia inicial de los pacientes con enfermedad metastásica. El uso de una o más de estas

herramientas va a depender de factores como el estadio, el grupo de riesgo y la condición clínica del paciente al momento del diagnóstico²⁸.

Para la enfermedad avanzada o metastásica de inicio, la deprivación de andrógenos para disminuir los niveles de testosterona sérica hasta la conseguir la castración es un componente fundamental. La orquiectomía bilateral es el método más sencillo y rentable para lograr niveles efectivos de castración, además de que suele asociarse con mejoría de los síntomas ocasionados por la enfermedad; en muchos lugares del mundo sigue siendo el enfoque estándar de tratamiento para el manejo inicial del cáncer de próstata metastásico. La otra forma de abordar la castración es con el uso de medicamentos como los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina humana (GnRH, por sus siglas en inglés)^{6,28}.

Los análogos sintéticos de la GnRH tienen mayor afinidad por los receptores en la glándula pituitaria, menor capacidad de degradación enzimática y mucha mayor potencia que la hormona natural. Estos se unen a los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina humana provocando una regulación a la baja en las células que producen la gonadotropina con una posterior reducción de la producción en la hipófisis de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), la caída de la primera lleva a una disminución de los niveles de testosterona hasta alcanzar la castración dentro de la tercera o cuarta semana de haber iniciado el tratamiento, la administración continua mantiene los niveles de castración y es reversible al detener la terapia; las moléculas aprobadas incluyen leuprolide, goserelina, triptorelina y buserelina, de las que existen formulaciones de depósito de acción corta (mensual) o prolongada (trimestral o semestral) que se utilizan extensamente.

Los antagonistas puros de la hormona liberadora de gonadotropina humana fueron desarrollados con el objetivo de suprimir la testosterona, uniéndose a los receptores de GnRH en las células productoras de gonadotropina pituitaria, pero no estimulan la liberación inicial de LH o FSH como lo hacen los agonistas. El degarelix y el relugolix son las alternativas disponibles aprobadas por la

Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)⁶.

Existen también inhibidores irreversibles y selectivos de las enzimas precursoras de la testosterona, como la abiraterona, así como también antiandrógenos de segunda generación más modernos dirigidos a los receptores de andrógenos, como la enzalutamida y apalutamida. La aparición y desarrollo de estos y otros nuevos agentes ha facilitado la diversidad de los planteamientos terapéuticos, permitiendo su uso en combinación con la ADT alcanzando terapias sistémicas más efectivas^{4,6}.

Los pacientes con enfermedad de alto riesgo/gran volumen son candidatos para recibir tratamiento combinado con ADT más quimioterapia a base de docetaxel, solo o en combinación con otros agentes hormonales. Mientras que, para los pacientes con enfermedad de bajo riesgo/bajo volumen o aquellos que no son elegibles para recibir quimioterapia a base de docetaxel se recomienda ADT más abiraterona, apalutamida o enzalutamida⁶. Independientemente de la presencia o no de síntomas, se prefiere el inicio temprano y la administración continua de la ADT, lo que asegura una supervivencia libre de progresión prolongada en los pacientes metastásicos asintomáticos y mejor control de los síntomas además de la prevención de complicaciones como el dolor óseo o el riesgo de fracturas^{6,28}.

Un punto que resulta controvertido es el aporte de la terapia local con radioterapia en pacientes con enfermedad metastásica ya que todavía no ha sido establecido un beneficio definitivo para la terapia dirigida a la próstata, se tiende a sugerir la inclusión en un ensayo clínico en el que se compruebe el valor de la radioterapia en próstata junto a la terapia sistémica; si esto no se encuentra disponible o el paciente lo rechaza, en pacientes con enfermedad de bajo riesgo/bajo volumen se puede considerar la radioterapia prostática junto con la terapia sistémica, los hombres con alto riesgo/gran volumen se prefiere terapia sistémica sola²⁸.

IV.1.10. Pronóstico y evolución.

El cáncer de próstata es una enfermedad común y con un patrón de comportamiento relativamente indolente, especialmente para los pacientes con enfermedades en estadios tempranos; del mismo modo en el contexto de las enfermedades avanzadas, por lo general suele haber buena respuesta a las terapias endocrinas. Gracias al desarrollo y mejora de las técnicas de tratamiento hay una importante cantidad de hombres que viven con cáncer; sólo en Estado Unidos, hasta el año 2022, esta población sobrepasaba los tres millones, número que se prevee aumente en el tiempo²⁹.

IV.1.11. Prevención.

Dentro de las medidas preventivas que se consideran para el cáncer de próstata, se incluyen las modificaciones en el estilo de vida y el uso de inhibidores de la 5 – alfa – reductasa (finasteride, dutasteride) como agentes de quimioprevención, sin embargo, la evidencia de estos últimos no es concluyente por lo que su recomendación resulta controvertida. La pérdida de peso, la actividad física y las dietas balanceadas son las principales medidas de estilo de vida que se pueden sugerir por la gran cantidad de beneficios, no solo en la reducción del riesgo de cáncer de próstata; las dietas recomendadas se componen principalmente de vegetales, frutas, granos y pescado^{4,27}.

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Cáncer de próstata metastásico	Enfermedad en la que las células de la glándula prostática se multiplican sin control, con diseminación a órganos diferentes a la próstata.	Sí / No	Nominal
Año del diagnóstico de la enfermedad metastásica	Año en el que fue identificada la enfermedad metastásica.	Años	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Numérica
Nacionalidad	Condición que reconoce a una persona la pertenencia a un estado o nación	Dominicana Otra	Nominal
Procedencia	Lugar de nacimiento	Provincia	Nominal
Estado civil	Condición del orden social si tiene o no pareja	Soltero Casado Viudo Unión libre	Nominal
Escolaridad	Tiempo durante el que un individuo asiste a un centro de enseñanza.	Letrado Primaria Secundaria Universitario	Nominal
Ocupación	Empleo u oficio	Formal Informal	Nominal

Tipos histológicos	Clasificación del cáncer de próstata según el componente celular del que se origina	Adenocarcinoma Células de transición Neuroendocrino	Nominal
Clasificación de Gleason	Sistema de puntuación que clasifica el cáncer de próstata según las características de la arquitectura glandular del tumor.	2 – 4. Bajo grado o bien diferenciado. 5 – 7. Grado moderado o moderadamente diferenciado. 8 – 10. Alto grado o pobremente diferenciado.	Ordinal.
Grupos de riesgo	Conjunto de características de la enfermedad que identifican el riesgo de progresión a enfermedad metastásica potencialmente fatal	Bajo riesgo Riesgo intermedio Alto riesgo	Nominal
Supervivencia libre de progresión	Tiempo desde el inicio del tratamiento del cáncer, durante el que un paciente convive con la enfermedad sin que empeore.	Meses	De razón
Localización de la metástasis.	Sitio anatómico fuera de la próstata con sospecha de enfermedad, confirmado por	Hueso Pulmón Hígado Otros	Nominal

	biopsia o estudios de imágenes.		
Antígeno prostático específico.	Niveles séricos del PSA al momento del diagnóstico / progresión.	40 – 49 años – 0 – 2.5ng/mL 50 – 59 años – 0 – 3.5ng/mL 60 – 69 años – 0 – 4.5ng/mL 70 – 79 años – 0 – 6 5ng/mL	Numérico

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio.

Esta es una investigación retrospectiva de tipo observacional con enfoques descriptivo y analítico, cuya finalidad es determinar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021.

VI.2. Área de estudio.

El estudio se realizará en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, de la Liga Dominicana Contra el Cáncer, que se encuentra localizado en la Avenida Correa y Cidrón #1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado al norte, por la Avenida José Contreras; al sur, por la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al este, por la avenida Santo Tomás de Aquino; al oeste, por la calle Lic. Rafael Augusto Sánchez Ravelo (imagen 2).

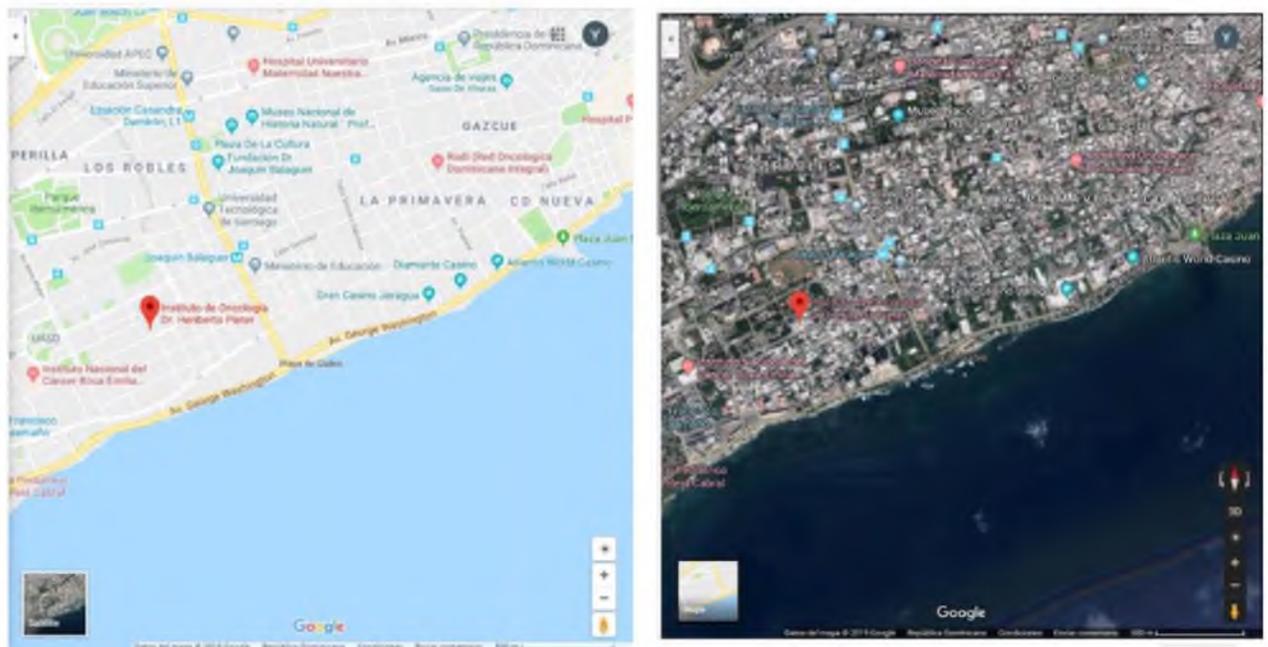


Imagen 2. Mapa cartográfico y vista aérea del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

VI.3. Universo.

Se seleccionaron como universo los 22 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021.

VI.4. Muestra.

Se delimitaron como muestra los ocho pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica asistidos en la consulta de oncología médica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021.

VI.5. Criterios.

VI.5.1. De inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio en el periodo de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio que hayan sido evaluados en consulta de oncología en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio que hayan firmado el consentimiento informado durante el periodo de estudio.
- Pacientes con expedientes disponibles y completos con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio en el periodo de estudio durante el periodo de estudio.
- Pacientes que se encontraran en terapia de deprivación androgénica para cáncer de próstata metastásico de inicio durante el periodo de estudio.

VI.5.2. De exclusión.

- Pacientes que no tengan diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio en el periodo de estudio.

- Pacientes que no hayan sido evaluados en consulta de oncología médica de en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio durante el periodo de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio que no hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes con expedientes no disponibles o incompletos evaluados en consulta de oncología médica de en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico de inicio durante el periodo de estudio.
- Pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio que no se encuentren en terapia de deprivación androgénica durante el periodo de estudio.

VI.6. Instrumento de recolección de datos.

Se elaborará un cuestionario de preguntas abiertas y cerradas, llenadas por el investigador con datos obtenidos a través de la revisión de los expedientes clínicos digitales de los pacientes respecto a las variables correspondientes del estudio.

VI.7. Procedimiento.

Se emitió una carta dirigida a la Dra. Rosa Haydee Vassallo, directora médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter de la Liga Dominicana Contra el Cáncer, con el propósito de obtener autorización para la realización de esta investigación. Luego, se solicitó al departamento de registro de tumores de la institución el listado de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que fueron asistidos durante el periodo del estudio, identificando dentro de ellos aquellos con enfermedad metastásica de inicio.

Para la recolección de datos se elaboró un cuestionario de 13 preguntas, abiertas y cerradas, llenadas por el investigador con datos obtenidos de la revisión de los expedientes clínicos digitales de los pacientes.

VI.8. Tabulación.

Se elaboró una base de datos con fines de tabulación en el programa Microsoft Excel para Mac versión 16.73 2023.

VI.9. Análisis

Los datos obtenidos y tabulados fueron incorporados y analizados vía los procesadores informáticos Microsoft Word y Microsoft Excel.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³⁰ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)³¹. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

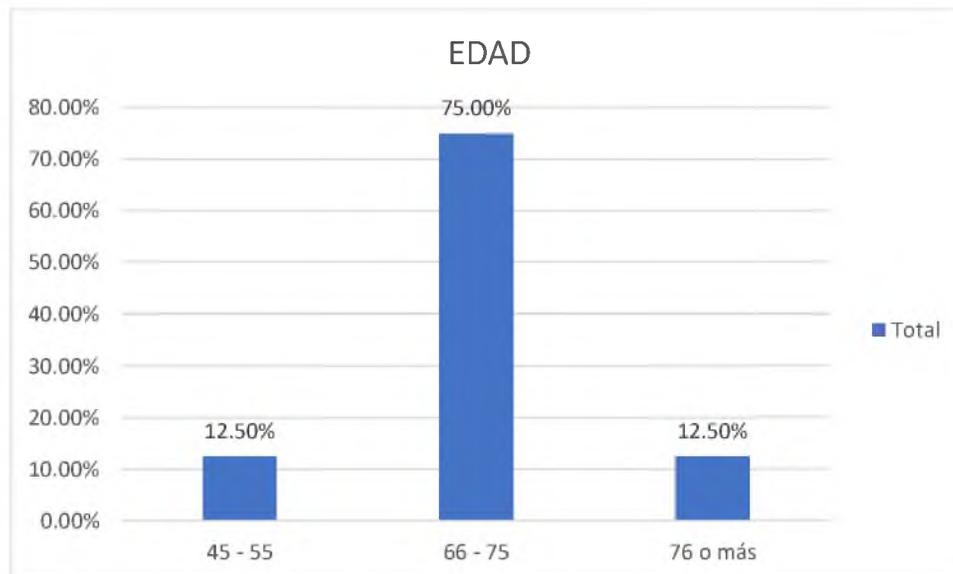
VII. RESULTADOS.

Fueron identificados un total de 113 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásicos que fueron asistidos en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021. De los 22 pacientes (19.6%) que fueron asistidos en la consulta de oncología médica, solo ocho (7.1%) resultaron tener enfermedades avanzadas al momento del diagnóstico y tratados con terapia de deprivación androgénica (tabla 1).

Pacientes con cáncer de próstata.	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Metastásicos.	112	100%
Metastásicos en oncología médica.	22	19.6%
Metastásicos de inicio en oncología médica.	8	7.1%

Tabla 1. Fuente: registro hospitalario de tumores.

El 87.5 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio tiene más de 66 años, el restante (12.5%) se encuentra en un rango entre los 45 y 55 años (gráfica 1), con una mediana de edad de 71.5 años.

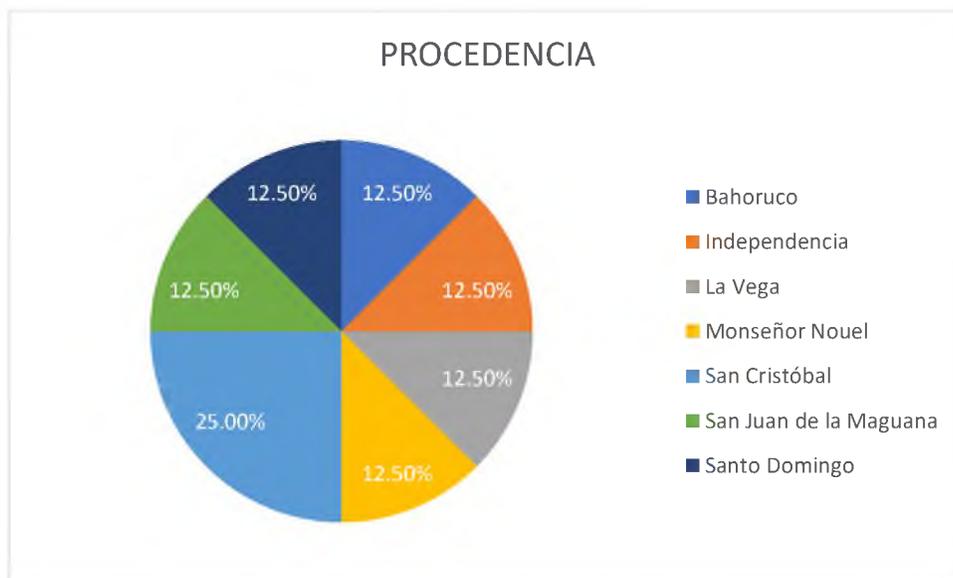


Gráfica 1. Fuente: expedientes clínicos.

La totalidad de los pacientes (100%) asistidos con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica son de nacionalidad dominicana (gráfica 2) y la mayoría de estos (62.5%) pertenecen a alguna provincia de la región sur del país (gráfica 3).



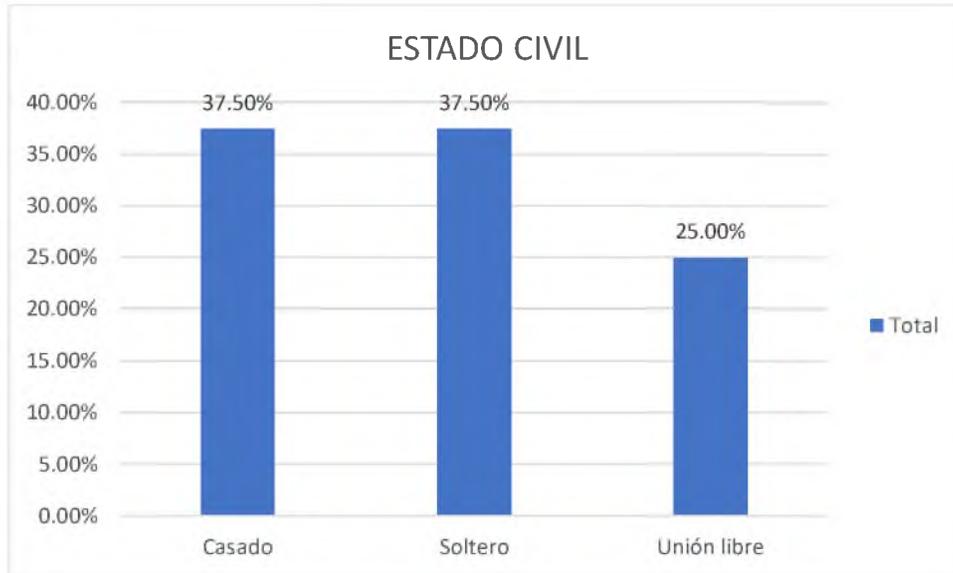
Gráfica 2. Fuente: expedientes clínicos.



Gráfica 3. Fuente: expedientes clínicos.

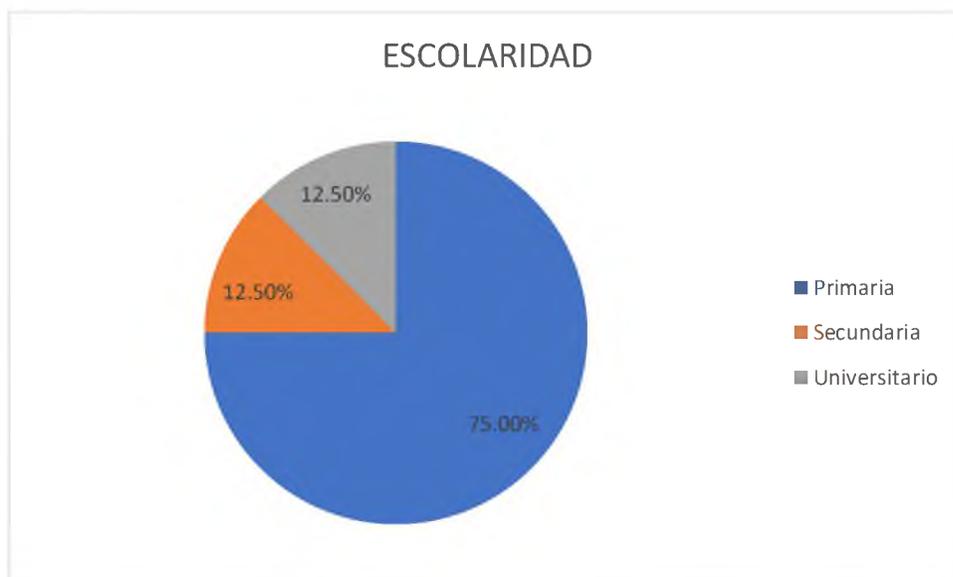
El 37.5 por ciento de los pacientes que son asistidos en la consulta de oncología médica con cáncer de próstata metastásico de inicio tratados con ADT son

casados, el 25 por ciento se encuentran en situación de unión libre y el restante 37.5% son solteros (gráfica 4).

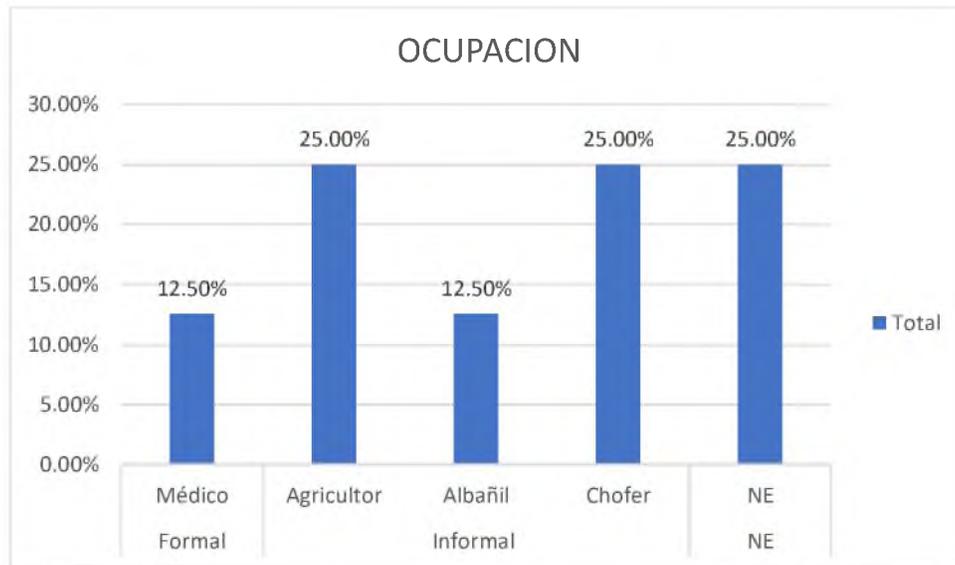


Gráfica 4. Fuente: expedientes clínicos.

La mayoría de los pacientes (75%) ha alcanzado la escolaridad primaria, 12.5 por ciento secundaria y 12.5 por ciento tiene título universitario (gráfica 5). El 62.5 por ciento de los pacientes laboran de manera informal, destacando la agricultura, albañilería y transporte público (12.5% respectivamente). Uno de los pacientes (12.5%) es médico, el único que alcanzó un grado universitario (gráfica 6).

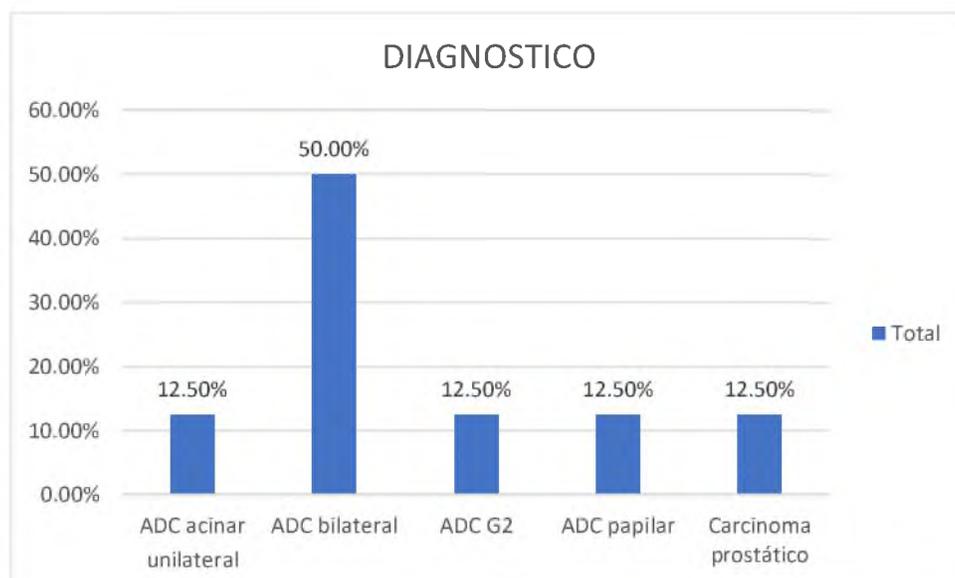


Gráfica 5. Fuente: expedientes clínicos.

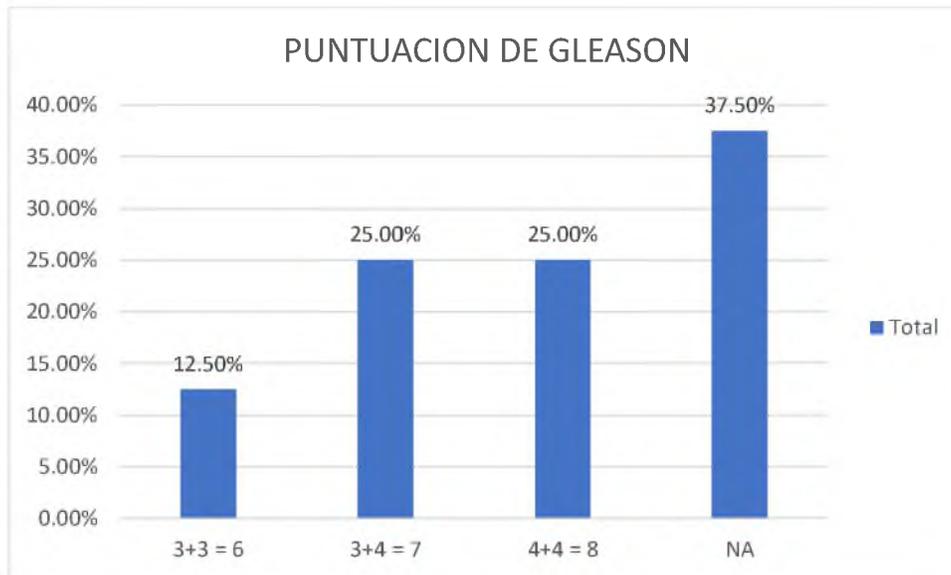


Gráfica 6. Fuente: expedientes clínicos.

El 87.5 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en la consulta de oncología médica tenían diagnóstico histológico confirmado por biopsia de adenocarcinoma (gráfica 7). Para la puntuación de Gleason, 12.5 por ciento ($n = 1$) obtuvo $3 + 3 = 6$, 25 por ciento ($n = 2$) $3 + 4 = 7$, 25 ($n = 2$) $4 + 4 = 8$ (gráfica 8). El 62.5 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico, al momento inicial del diagnóstico fueron estratificados en el grupo de alto riesgo, a excepción de aquellos (37.5%) cuya enfermedad se descubrió inicialmente fuera de la próstata (gráfica 9).



Gráfica 7. Fuente: expedientes clínicos.



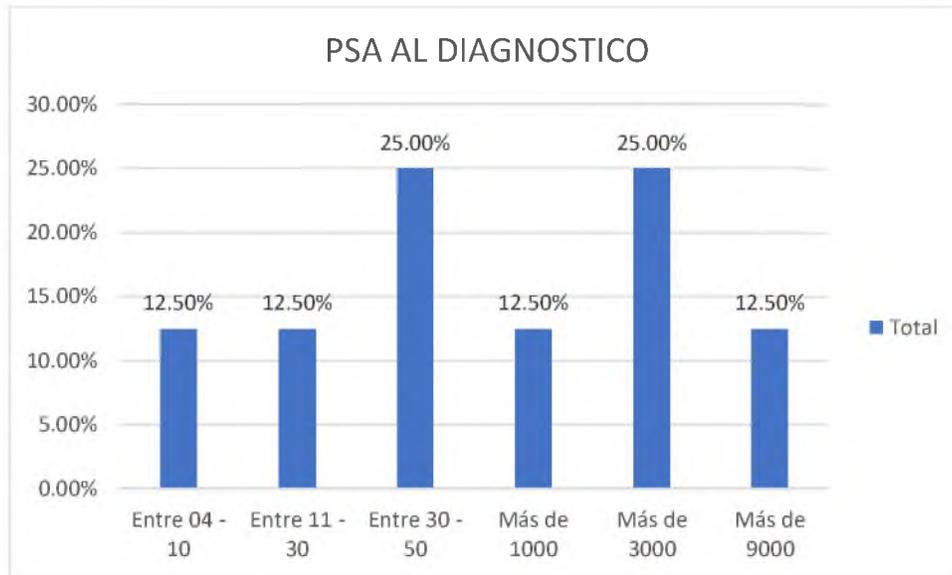
Gráfica 8. Fuente: expedientes clínicos.



Gráfica 9. Fuente: expedientes clínicos.

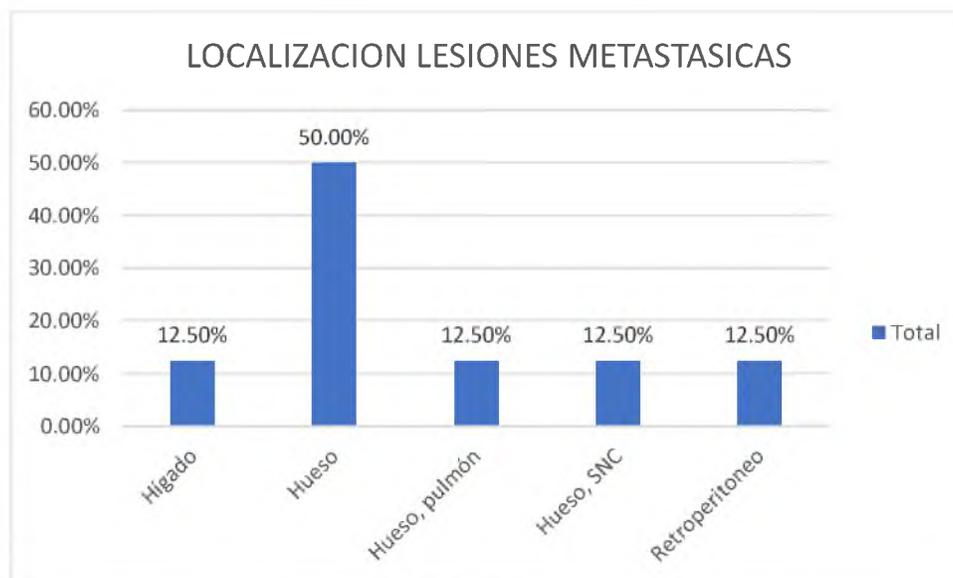
Todos los pacientes presentaron alteración de los niveles de PSA como parte de la evaluación para la realización del diagnóstico. Un único paciente (12.5%) tuvo valores menores a 10ng/mL, otro paciente (12.5%) tuvo valores de PSA inferiores a 30ng/mL. Dos pacientes (25%) tuvieron valores entre 30 – 50ng/mL. La mitad (50%) de los pacientes tuvieron valores que superaron los 1000ng/mL, dos (25%)

tuvieron valores superiores a 3000ng/mL y un paciente (12.5%) alcanzó niveles superiores a 9000ng/mL (gráfica 10).



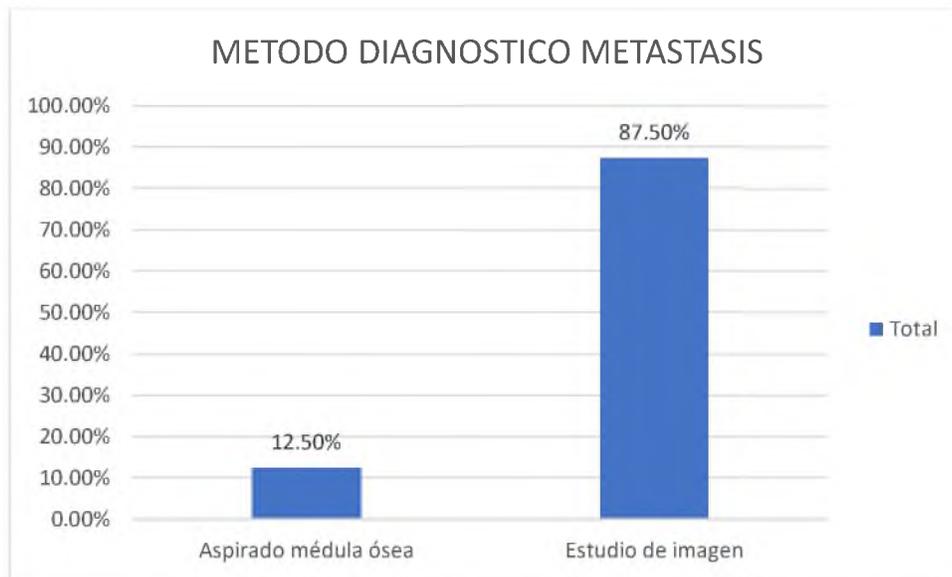
Gráfica 10. Fuente: expedientes clínicos.

50 por ciento de los pacientes debutaron con enfermedad metastásica exclusivamente en hueso. 25 por ciento tuvo afección en otro órgano como pulmón y sistema nervioso central, además del compromiso óseo. El resto de los pacientes debutó con enfermedad en hígado (12.5%) y retroperitoneo (12.5%) (gráfica 11).

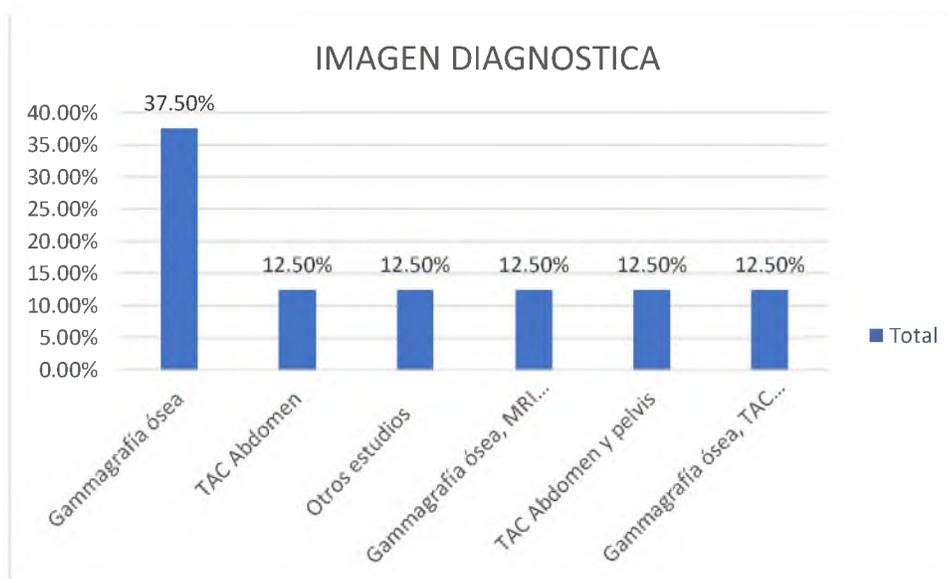


Gráfica 11. Fuente: expedientes clínicos.

Al 87.5 por ciento de los pacientes se le diagnosticó enfermedad a distancia a través de estudios de imagen, un paciente (12.5%) fue valorado a través de aspirado de médula ósea (gráfica 12). La mayoría de los pacientes (62.7%) tenía al menos una gammagrafía ósea. Aquellos con otros estudios, tenían compromiso a distancia de alguna otra parte del cuerpo; MRI de cráneo (12.5%), TAC de tórax (12.5%), otros dos pacientes (25%) fueron identificadas a retroperitoneo y a hígado por TAC de abdomen y TAC de abdomen y pelvis, respectivamente (gráfica 13).

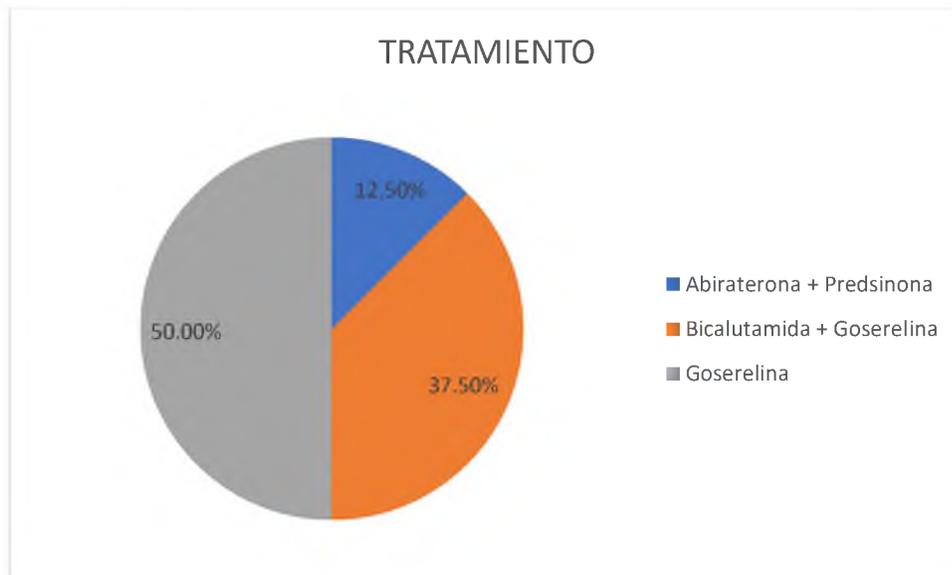


Gráfica 12. Fuente: expedientes clínicos.



Gráfica 13. Fuente: expedientes clínicos.

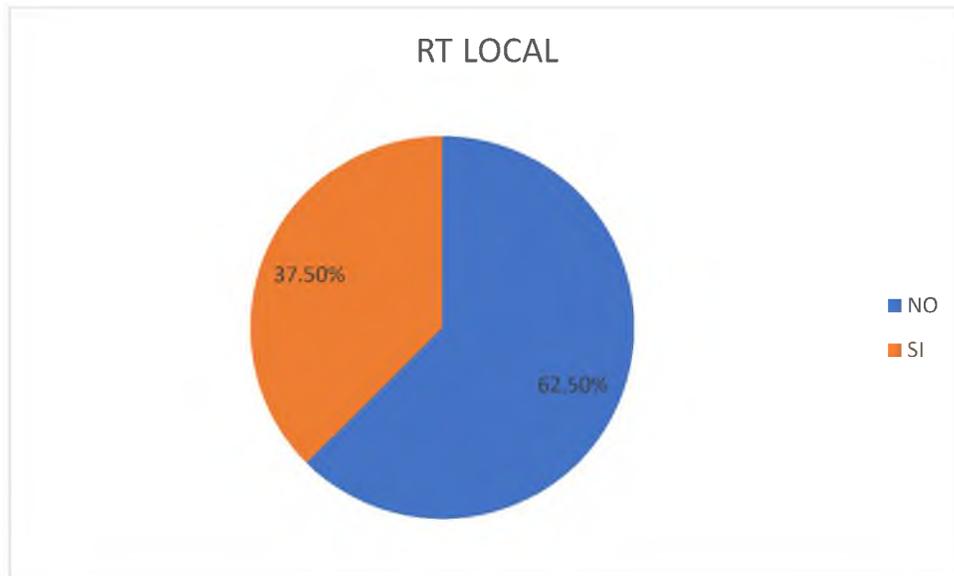
El total de los pacientes recibió tratamiento con terapia endocrina, la mitad de ellos recibió goserelina (50%), 37.5 por ciento recibió tratamiento con bicalutamida y goserelina y solo 12.5 por ciento recibió terapia de inicio con abiraterona (gráfica 14). El 75 por ciento de los pacientes requirió tratamiento con bifosfonatos por el compromiso óseo; todos los pacientes que requirieron bifosfonatos utilizaron ácido zoledrónico (gráfica 15). Como parte del arsenal terapéutico, al 62.5 por ciento de los pacientes recibió tratamiento local en la pelvis con radioterapia (gráfica 16).



Gráfica 14. Fuente: expedientes clínicos.

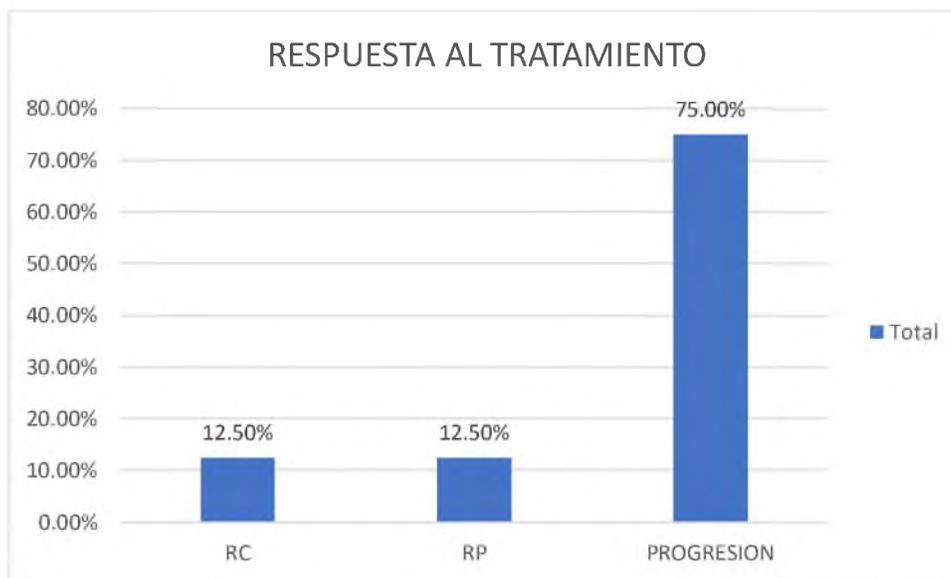


Gráfica 15. Fuente: expedientes clínicos.



Gráfica 16. Fuente: expedientes clínicos.

Del total de pacientes, uno (12.5%) logró la respuesta completa al tratamiento recibido, otro (12.5%) alcanzó respuesta parcial de la enfermedad metastásica; el 75 por ciento restante tuvo progresión de su enfermedad durante la terapia (gráfica 17).



Gráfica 17. Fuente: expedientes clínicos.

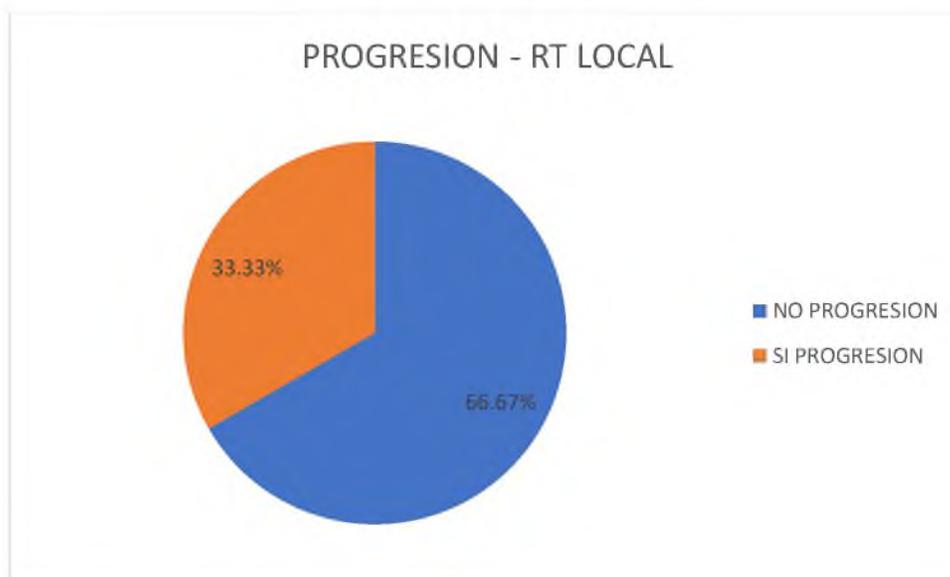
La mediana de supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio que recibieron tratamiento a base de terapia de

deprivación de andrógeno fue de 18 meses, con un rango de cero a 39 meses (gráfica 18).

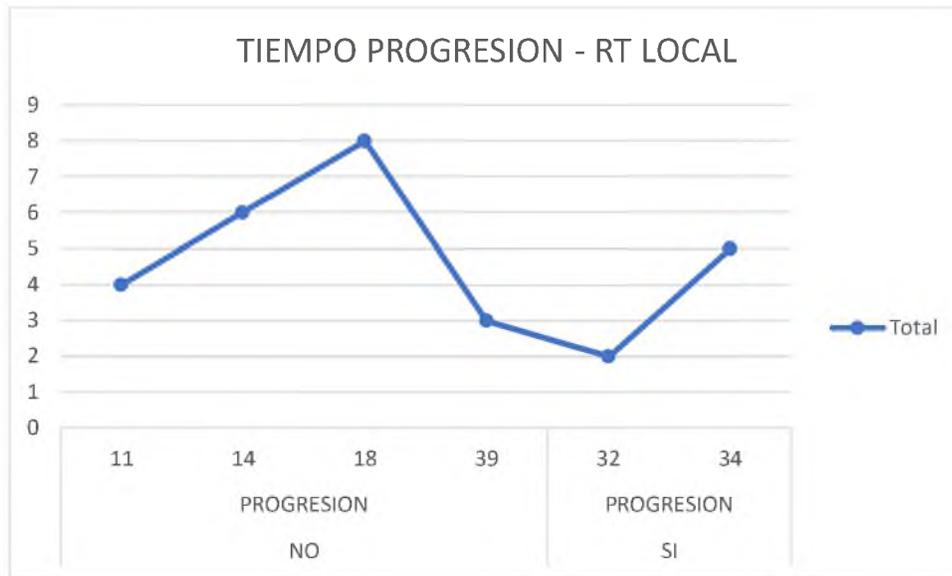


Gráfica 18. Fuente: expedientes clínicos.

Únicamente el 33 por ciento ($n = 2$) de los seis pacientes con evidencia de progresión recibió terapia dirigida a la próstata, el restante 66 por ciento no (gráfica 19). La mediana en meses para los pacientes que progresaron y que recibieron radioterapia local en próstata fue de 33 meses, mientras que para aquellos que no recibieron radioterapia la mediana en meses fue de 20.5 meses (gráfica 20).

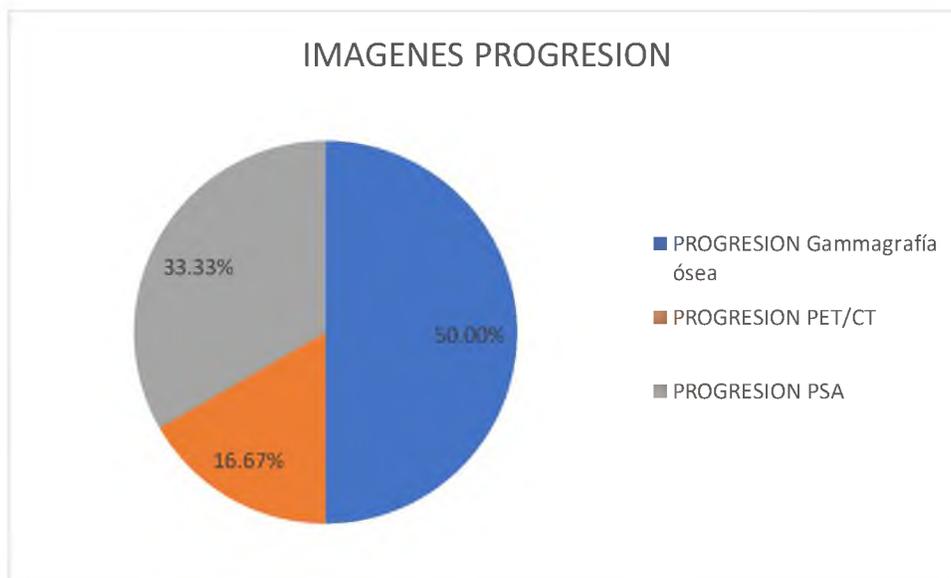


Gráfica 19. Fuente: expedientes clínicos.



Gráfica 20. Fuente: expedientes clínicos.

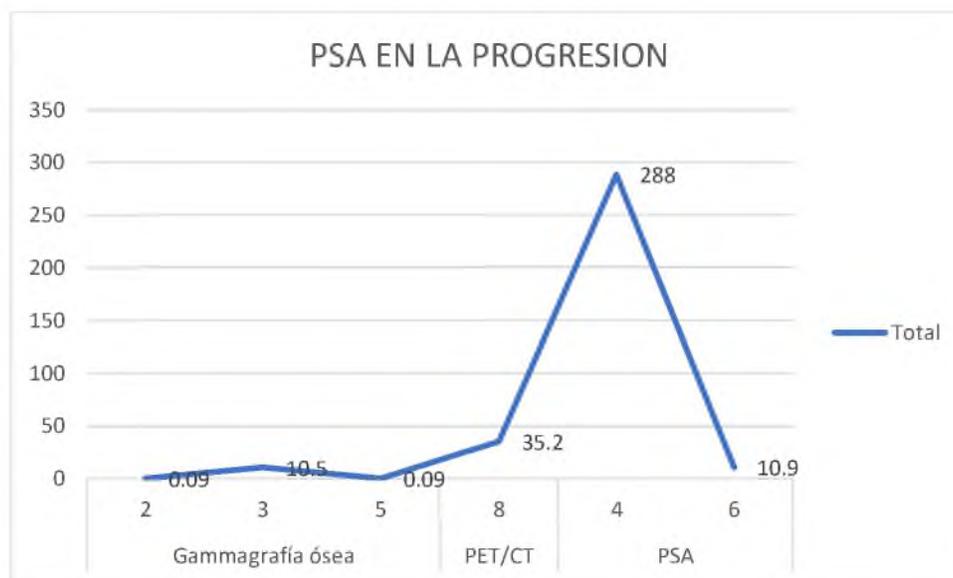
Del total de pacientes con evidencia de progresión de enfermedad (n = 6), el 50 por ciento (n = 3) tuvo aparición de nuevas lesiones en hueso. 33.3 por ciento, progresión bioquímica y un paciente (16.67%) presentó crecimiento de lesión en retroperitoneo y aparición de nuevas lesiones óseas (gráfica 21).



Gráfica 21. Fuente: expedientes clínicos.

El nivel más alto de PSA a la progresión registrado fue de 288ng/mL. De los pacientes que progresaron con evidencia en estudios de imágenes, el valor más

alto de PSA fue de aquel que hizo progresión de lesión en retroperitoneo, alcanzado los 35.2ng/mL (gráfica 22).



Gráfica 22. Fuente: expedientes clínicos.

VIII. DISCUSION.

De la misma manera en que las estadísticas internacionales⁵ revelan que el ocho por ciento de los pacientes con cáncer de próstata se presentan metastásicos al momento del diagnóstico, en la consulta de oncología médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter el 7.1 por ciento de los pacientes asistidos con cáncer de próstata tenían diseminación a órganos distantes, siendo la afección comprobada más frecuente la ósea en un 50 por ciento; un 87.5 por ciento son pacientes que tienen más de 66 años con una mediana de edad de la muestra estudiada de 71 años, ligeramente mayor que el promedio de edades en ensayos clínicos fase tres que evalúan poblaciones de pacientes con la misma afección^{9,10}. La totalidad de los pacientes son de nacionalidad dominicana, con el 62.5 por ciento que provienen del sur del país, 75% por ciento ha alcanzado la escolaridad primaria y sobresale un 62.5 por ciento con trabajos informales como agricultura, albañilería y transporte público.

Al considerar las características clínico – patológicas de esta población, el 87.5 por ciento tienen diagnóstico de adenocarcinoma, siendo el sub – tipo histológico más frecuente como indica la literatura⁴. El 50 por ciento tenían una puntuación de Gleason mayor o igual a siete puntos y el 62.5 por ciento de los individuos al momento inicial del diagnóstico fueron estratificados en el grupo de alto riesgo, a pesar de que al 37.5 por ciento no se le aplicó puntuación de Gleason ni fue posible estratificarlos por grupo de riesgo debido a que la muestra de tejido que confirma el diagnóstico histopatológico no provenía de la próstata; la proporción de pacientes evaluados con cáncer de próstata metastásico de inicio que tenían enfermedad de alto riesgo fue mayor que en el ensayo clínico fase tres ENZAMET, donde el 52 por ciento de los pacientes había sido estratificado dentro de esta categoría¹⁰.

Todos los pacientes presentaron alteración de los niveles de PSA como parte de los hallazgos durante la evaluación para la realización del diagnóstico, los niveles más elevados (>1000ng/mL) se encontraron en aquellos pacientes con metástasis viscerales. Las enfermedades diseminadas en el 87.5 por ciento fueron identificadas a través de diferentes estudios de imágenes; 62.7 por ciento tenía al

menos una gammagrafía ósea. Aquellos pacientes con estudios adicionales o diferentes con evidencia de enfermedad a distancia tenían algún tipo de compromiso visceral; un paciente con MRI de cráneo (12.5%) por metástasis a sistema nervioso central, otro paciente (12.5%) con una TAC de tórax por metástasis pulmonar, los otros dos pacientes fueron identificadas sus enfermedades a distancia, uno a retroperitoneo y otro a hígado por TAC de abdomen y TAC de abdomen y pelvis, respectivamente.

Como indican las principales guías de tratamiento para cáncer de próstata²⁵, la terapia de deprivación androgénica, en combinación o monoterapia, fue el método terapéutico de elección como primera línea para cáncer de próstata metastásico de inicio. 50 por ciento recibió bloqueo hormonal con goserelina, 37.5 por ciento con bicalutamida y goserelina y 12.5 por ciento solo un paciente recibió terapia de inicio con abiraterona. El 75 por ciento requirió tratamiento con bifosfonatos por compromiso óseo, todos utilizaron ácido zoledrónico; 62.5 por ciento de los pacientes también recibió tratamiento local en la pelvis con radioterapia como parte del arsenal terapéutico.

El 75 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio tratados en la consulta de oncología médica tuvo progresión de su enfermedad. La mediana de supervivencia en meses de la población estudiada fue de 18, con un rango de cero a 39 meses; la mediana del ensayo clínico fase tres LATITUDE⁹ del brazo control de ADT en combinación con placebo fue también de 18 meses. 12.5 por ciento hizo respuesta completa con la terapia de deprivación androgénica inicial y otro paciente (12.5%) alcanzó respuesta parcial. Se evidenció una mediana de tiempo a la progresión mayor en aquellos pacientes que progresaron que recibieron radioterapia local en la próstata en comparación con aquellos que no la recibieron, 33 y 20.5 meses respectivamente con una diferencia en meses de aproximadamente 12 meses, mayor que la evidenciada en el ensayo clínico HORRAD⁶, donde la diferencia en meses fue de tres meses.

De los pacientes con evidencia de progresión la mitad progresó con nuevas lesiones en hueso evidenciadas por gammagrafía ósea, 33.3 por ciento hizo progresión bioquímica valorada por la elevación de los niveles de PSA en sangre

y un paciente (16.67%) presentó crecimiento de lesión en retroperitoneo y aparición de nuevas lesiones en hueso objetivadas a través de un PET CT. El nivel más alto de PSA registrado fue de 288ng/mL, correspondiendo a uno de los pacientes que hizo progresión bioquímica. De los pacientes que progresaron con evidencia en estudios de imágenes, el valor más alto de PSA fue de aquel que hizo progresión de lesión en retroperitoneo, alcanzado los 35.2ng/mL.

Como parte de las limitaciones del estudio, se destaca principalmente el número reducido de pacientes incluidos como parte de la muestra, lo que dificulta establecer significancia estadística de los resultados obtenidos. Se entiende que esta limitación probablemente está condicionada por los referimientos oportunos al departamento de oncología médica cuando se evidencian enfermedades a distancia al momento del diagnóstico, así como también la cantidad y calidad de la información disponible en los expedientes clínicos. Otra de las limitaciones que obstaculiza objetivar las comparaciones de los tratamientos disponibles, es el restringido acceso a las nuevas moléculas utilizadas para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de inicio.

IX. CONCLUSION

- Se determinó que la mediana en meses de supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica fue de 18 meses, con un rango de cero a 39 meses. Evidenciando que el 75 por ciento de los pacientes progresaron durante la terapia de primera línea.
- Se identificó que el 87.5 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio tienen más de 65 años, con una mediana de 71.5 años.
- Se identificó que la totalidad de los pacientes incluidos son dominicanos y que el 62.5 por ciento provienen del sur del país.
- Se identificó que el 75 por ciento ha alcanzado la escolaridad primaria y que 62.5 por ciento realizan trabajos informales como agricultura, albañilería y transporte público.
- Se determinó que el 7.1 por ciento de los pacientes asistidos con cáncer de próstata tenían enfermedad metastásica de inicio.
- Se determinó que la afectación ósea es la principal forma de presentación de enfermedad metastásica de inicio, hasta 75 por ciento.
- Se evidenció que el sub – tipo histológico más frecuente, en el 87.5 por ciento de los pacientes es el adenocarcinoma.
- Se evidenció que el 50 por ciento de los pacientes tenían una puntuación de Gleason mayor o igual a siete puntos y el 62.5 por ciento fueron estratificados en el grupo de alto riesgo.
- Se evidenció que todos los pacientes metastásicos de inicio presentaron alteración de los niveles de PSA, siendo los niveles más elevados (>1000ng/mL) encontrados en apacientes con enfermedades viscerales.
- Se evidenció que el 87.5 por ciento de las enfermedades a distancia fueron identificadas a través de diferentes estudios de imágenes; el 62.5 por ciento tenía al menos una gammagrafía ósea.
- Se confirmó que la terapia de deprivación androgénica, en combinación o monoterapia, es el método terapéutico de elección como primera línea para cáncer de próstata metastásico de inicio.

- Se evidenció que el 75 por ciento requirió tratamiento con bifosfonatos por el compromiso óseo y que todos utilizaron ácido zoledrónico.
- Se precisó que 62.5 por ciento de los pacientes recibió tratamiento local en la próstata con radioterapia.
- Se determinó una mediana de tiempo a la progresión de 33 meses en aquellos pacientes que progresaron que recibieron radioterapia local en la próstata.
- Se estableció que el 50 por ciento de los pacientes con evidencia de progresión lo hicieron con nuevas lesiones en hueso evidenciadas por gammagrafía ósea, 16.6 por ciento presentó crecimiento de lesión en retroperitoneo y aparición de nuevas lesiones en hueso objetivado en un PET – CT y 33.3 por ciento restante hizo progresión bioquímica valorada por la elevación de los niveles de PSA en sangre.
- Se objetivó el nivel más alto de PSA registrado de las progresiones bioquímicas fue de 288ng/mL.

X. RECOMENDACIONES

- A las autoridades sanitarias competentes del país, instaurar programas de detección temprana de cáncer de próstata.
- A las autoridades administrativas competentes del país, facilitar el acceso a moléculas innovadoras para los tratamientos oncológicos en cualquier punto de la enfermedad.
- A las instituciones y programas de tratamientos oncológicos, desarrollar algoritmos de identificación temprana y adecuada de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio.
- Al personal médico en general,
 - Realizar el referimiento oportuno de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio.
 - Mejorar la precisión de pruebas diagnósticas tanto séricas como de imágenes para la correcta estratificación y seguimiento de los pacientes.
 - Proveer información completa, detallada y actualizada sobre la historia clínica y hallazgos durante las evaluaciones del paciente en las distintas consultas a través del sistema computarizado de expedientes clínicos.

XI. REFERENCIAS

1. Cancer Today [Internet]. Global Cancer Observatory. World health organization; 2020. Se consigue en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020>
2. Taplin ME, Smith JA. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. UpToDate. Wolters Kluwer; 2022. Se consigue en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=cancer+de+prostata>
3. Expertos regionales discuten enfoques para el tamizaje y detección temprana del cáncer de próstata en las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud; 2017. Se consigue en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13818:regional-experts-discuss-approaches-for-prostate-cancer-screening-and-early-detection-in-the-americas&Itemid=42459&lang=es#gsc.tab=0
4. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, Reichert ZR, Bittencourt LK, Udager AM, et al. Cancer of the prostate. In: Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles and practice of Oncology. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2023. p. 784–845.
5. National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 2022. Se consigue en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
6. Dawson NA. Overview of systemic treatment for advanced, recurrent and metastatic castration-sensitive prostate cancer and local treatment for patients with metastatic disease. UpToDate. Wolters Kluwer; 2022. Se consigue en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-systemic-treatment-for-advanced-recurrent-and-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-and-local-treatment-for-patients-with-metastatic-disease?search=overview-of-systemic-treatment-for-advanced-recurrent-and-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-and-local-treatment-for-patients-with-metastatic-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

7. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. Eau-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. part II—2020 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *European Urology*. 2021;79(2):263–82.
8. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(6).
9. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017Jul27;377(4):352–60.
10. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019Jul11;381(2):121–31.
11. Lawrence W, Langstaff G. Cases of Fungus Hæmatodes, with observations and an appendix, containing two cases of analogous affections. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1817; MCT-8:272–314.
12. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2:389–96.
13. Orlich Castelán C. cáncer de la próstata: revisión histórica de la enfermedad y del descubrimiento de su tratamiento con ablación hormonal [Internet]. Uruca, Costa Rica; Se consigue en: https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/558/09ca.html#*
14. The nobel prize in physics 1901 [Internet]. The Nobel Foundation. Se consigue en: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1901/rontgen/biographical/>
15. The nobel prize in physics 1903 [Internet]. The Nobel Foundation. Se consigue en: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1903/marie-curie/facts/>
16. Hunter J. The works of John Hunter, F.R.S. The complete works of John Hunter, FRS. 1837; doi:10.1017/cbo9781316034828
17. Huggins C, Clark PJ. Quantitative studies of prostatic secretion. *Journal of Experimental Medicine*. 1940;72(6):747–62. doi:10.1084/jem.72.6.747

18. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(5):389–96. doi:10.1038/nrc801
19. Sartor AO. Risk factors for prostate cancer [Internet]. Wolters Kluwer. Se consigne en: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=prostate+cancer+etiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
20. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*. 2019;126(1):46–57. doi:10.1002/cncr.32498
21. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, Smith KR, Cooney KA. Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(16):1807–13. doi:10.1200/jco.19.02808
22. Taplin M-E, Smith JA. Initial staging and evaluation of males with newly diagnosed prostate cancer [Internet]. Wolters Kluwer; 2022. Se consigne en: https://www.uptodate.com/contents/initial-staging-and-evaluation-of-males-with-newly-diagnosed-prostate-cancer?search=initial+staging+prostate+cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
23. Klein EA. Localized prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment [Internet]. Wolters Kluwer; 2022. Se consigne en: https://www.uptodate.com/contents/localized-prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=23.%09Uptodate+localized+prostate+cancer%3B+risk+stratification+and+choice+of+initial+treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
24. Schaeffer EM, Srinivas S, An Y, Barocas D, Bitting R, Bryce A, et al. NCCN Guidelines 1.2023. Prostate Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Se consigne en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

25. Stanley A Brosman M. Precancerous lesions of the prostate [Internet]. Medscape; 2022. Se consigue en: <https://emedicine.medscape.com/article/447780>
26. Hodge WM, Gil G. Registro Hospitalario de Tumores Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Liga Dominicana Contra el Cáncer; 2021.
27. Chad R Tracy M. Prostate cancer [Internet]. Medscape; 2023. Se consigue en: <https://emedicine.medscape.com/article/1967731>
28. Lee RJ, Smith MR. Initial systemic therapy for advanced, recurrent, and metastatic noncastrate (castration-sensitive) prostate cancer [Internet]. Wolters Kluwer; 2023. Se consigue en: https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-advanced-recurrent-and-metastatic-noncastrate-castration-sensitive-prostate-cancer?sectionName=ADT+plus+abiraterone&search=cancer+de+prostate&topicRef=6941&anchor=H1005014554&source=see_link#H1005014554
29. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2022 Jun 23;72(5):409–36. doi:10.3322/caac.21731
30. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321
31. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2010-2021	
Selección del tema	2022	Agosto
Búsqueda de referencias		Septiembre
Elaboración del anteproyecto		Octubre
Sometimiento y aprobación		Noviembre
Revisión de los expedientes clínicos (retrospectivo)	2023	Marzo
Tabulación y análisis de la información		
Redacción del informe		Mayo
		Abril
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Junio
Presentación		Junio

XII.2. Instrumento de recolección de datos

Supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021

No. _____ Expediente _____

1. Edad _____
2. Nacionalidad
 - a. Dominicana
 - b. Haitiana
 - c. Venezolana
 - d. Otra, especificar _____
3. Procedencia
 - a. Distrito Nacional
 - b. Santo Domingo
 - c. San Cristóbal
 - d. San Pedro de Macorís
 - e. Otra, especificar _____
4. Estado civil
 - a. Casado
 - b. Soltero
 - c. Viudo
 - d. Unión Libre
5. Escolaridad
 - a. Letrado
 - b. Primaria
 - c. Secundaria
 - d. Universitaria
 - e. Ninguna
6. Ocupación
 - a. Empleado formal, especificar _____
 - b. Empleado informal, especificar _____
7. Diagnóstico _____
8. Fecha de diagnóstico _____
9. Puntuación de Gleason _____
10. Grupo de riesgo _____
11. Valor del PSA al momento del diagnóstico _____
12. Método diagnóstico de identificación de la progresión.
 - a. Bioquímica, valor PSA _____
 - b. Progresión radiológica, especificar _____
13. Fecha de identificación de la progresión _____

XII.3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INVESTIGACION

Supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio en terapia de deprivación androgénica del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en el periodo enero 2019 – diciembre 2021

Federica De Los Santos T. – Fellow 3er año Residencia Oncología Médica

Yo (Nombre y apellidos en MAYÚSCULAS) _____

Declaro que:

- He leído la hoja de información que me han facilitado.
- He podido formular las preguntas que he considerado necesarias acerca del estudio.
- He recibido información adecuada y suficiente por el investigador abajo indicado sobre:
 - Los objetivos del estudio y sus procedimientos.
 - Los beneficios e inconvenientes del proceso.
 - Que mi participación es voluntaria y altruista
 - El procedimiento y la finalidad con que se utilizarán mis datos personales y las garantías de cumplimiento de la legalidad vigente.
 - Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento (sin necesidad de explicar el motivo y sin que ello afecte a mi atención médica) y solicitar la eliminación de mis datos personales.
 - Que tengo derecho de acceso y rectificación a mis datos personales.

CONSIENTO EN LA PARTICIPACIÓN EN EL PRESENTE ESTUDIO
(marcar lo que corresponda) SÍ _____ NO _____

Para dejar constancia de todo ello, firmo a continuación:

Fecha

Firma.....

Nombre investigador

Firma del investigador.....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,

revoco el consentimiento de participación en el proceso, arriba firmado.

Firma y Fecha de la revocación

XII.4. Costos y recursos

XII.4.1. Humanos			
1 sustentante.			
2 asesores (metodológico y clínico).			
Personas que participaron en el estudio.			
Personal departamentos de Enseñanza y Registro Hospitalario de Tumores.			
XII.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11).	1 resma	390.00	390.00
Bolígrafos.	2 unidades	75.00	150.00
Hardware:			
Computadora portátil Macbook.		0	0
Software:			
Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint para MacOS).		0	0
XII.4.3. Información			
Adquisición de libros.			0
Revistas u otros documentos.			0
Referencias bibliográficas (ver lista).			0
XII.4.4. Económicos*			
Papelería:			
Copias / encuadernación.			300.00
Impresiones / empastado.	3 copias	100.00	1200.00
Otros.	4 copias	300.00	200.00
Alimentación.			1200.00
Inscripción UNPHU:			
Servicio de admisiones.			1300.00
Programa de post - grado			36000.00
Subtotal			40740.00
Imprevistos 10%			4074.00
Total			44814.00

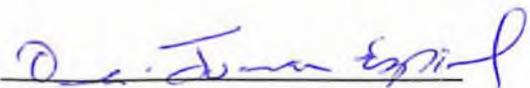
*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII. EVALUACION.

Sustentante:


Dra. Federica De Los Santos Torres

Asesores:

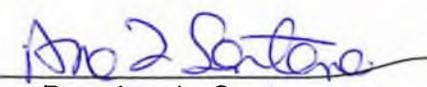

Dra. Juana A. Espinal
(Clínico)


Dr. William Duke
(Metodológico)



Jurado:


Dra. Desiree Peroso
(Oncólogo clínico)


Dra. Ana L. Santana
(Oncólogo clínico)


Dr. Rafael E. Herrera
(Oncólogo Radioterapeuta)

Autoridades:


Dr. Luis H. Matos
Coordinador Residencia
Oncología Médica


Dr. Julio Ferreras
Jefe de Departamento
de Oncología Médica




Dr. Alvaro Gartner
Jefe de Enseñanza de la
Escuela Nacional de Oncología


Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de posgrado
y residencias médicas


Dr. William Duke
Decano de la Facultad
de Ciencias de la Salud



Fecha de presentación: 23/06/2023

Calificación: 100