



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RECURRENCIA BIOQUIMICA POSRADIOTERAPIA EN
CANCER DE PRÓSTATA EN EL HOSPITAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2013-2015**

**PRESENTADA POR
DENNIS AZCURRA PALOMINO**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento

CC BY

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RECURRENCIA BIOQUIMICA POSRADIOTERAPIA EN
CANCER DE PRÓSTATA EN EL HOSPITAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2013-2015**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR
DENNIS AZCURRA PALOMINO**

**ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	6
1.3 Objetivos	6
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Justificación	7
1.4.1. Importancia	7
1.4.2. Viabilidad	7
1.5 Limitaciones	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 Antecedentes	9
2.2 Bases teóricas	14
2.3 Definición de términos básicos	39
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	42
3.1 Formulación de la hipótesis	42
3.2 Variables y su operacionalización	42
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	45
4.1 Diseño metodológico	45
4.2 Diseño muestral	45
4.3 Procedimientos de recolección de datos	46
4.4 Procesamiento y análisis de datos	47
4.5 Aspectos éticos	48
CRONOGRAMA	49
FUENTES DE INFORMACIÓN	50
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	61
2. Instrumentos de recolección de datos	63

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de próstata es el cuarto cáncer más importante en ambos sexos y el segundo cáncer más común en los hombres. Se estimó que alrededor de 1,1 millones de hombres en todo el mundo de cáncer de próstata serán diagnosticados en 2012, que es el 15% de las malignidades diagnosticadas en hombres y el número estimado de muertes será de casi 307,000 (Ferlay et al., 2015). El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común entre los estadounidenses. Se estima que alrededor de 220,800 nuevos casos de cáncer de próstata serán diagnosticados en los Estados Unidos en 2015, que es el 26% de todas las malignidades entre los hombres y el número estimado de muertes será de casi 27,540. El riesgo de desarrollar cáncer de próstata durante la vida de un hombre es uno de cada siete (Siegel et al., 2015). Se espera que la carga mundial de cáncer de próstata aumente en 1,7 millones de nuevos casos y 499,000 muertes en 2030 debido al crecimiento y envejecimiento de la población mundial (Ferlay et al., 2010).

En el Perú, el cáncer de próstata presenta una incidencia que va en aumento, asociado al incremento de la esperanza de vida y la longevidad. A la fecha, el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana ha publicado cuatro reportes sobre el cáncer en el Perú. Según este Registro, en el período 1990-1993 los cánceres más frecuentes en varones fueron estómago en primer lugar, seguido de próstata y pulmón, con una tasa de incidencia por 100 000 habitantes de 13,85; 12,76 y 9,82, respectivamente. Para los años 2004-2005, el cáncer de próstata presentó una tasa de incidencia cruda (TIC) de 34,31 y una tasa de incidencia estandarizada por edad (TIEE) de 35,89.

El tratamiento del cáncer de próstata, como gran mayoría de los tratamientos para el cáncer, incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia, bloqueo hormonal androgénico y criocirugía. Además es sumamente individualizado, y debe

considerarse variedad de factores, entre ellos: (1) la edad y la expectativa de vida, (2) las preferencias del paciente con respecto a los efectos secundarios asociados a cada tratamiento, (3) cualquier enfermedad grave que padezca el paciente, (4) el estado y el grado del cáncer, y (5) la probabilidad de que cada tipo de tratamiento sea curativo.

La radioterapia usa rayos X de alta energía o partículas para eliminar células cancerígenas. Las tasas de curación de la radioterapia son similares a las obtenidas con la prostatectomía radical. Existen dos formas principales de radioterapia, la radioterapia externa y la braquiterapia. En la radioterapia externa la radiación es enfocada hacia la glándula prostática desde una fuente externa al cuerpo, generalmente un acelerador lineal de electrones. La braquiterapia utiliza “semillas” radioactivas, cada una más pequeña que un grano de arroz, que se colocan directamente en el interior de la próstata utilizando pruebas de imagen como ecografía transrectal, TAC o RMN para ayudar a guiar la localización exacta del material radiactivo.

Pisansky et al, en 1997, menciona que para los pacientes tratados con radioterapia, la combinación del estadio clínico del tumor, puntaje de Gleason y concentración del PSA antes del tratamiento se utilizan a menudo para calcular el riesgo de recaída. Al igual que luego de la prostatectomía, se hace un seguimiento del PSA para identificar signos de recidiva tumoral después de la radioterapia. Según Kuban et al, en 2003, una abundante literatura atestigua la importancia del nivel sérico de PSA antes de la terapia como un predictor independiente y altamente significativo del resultado terapéutico. Landmann y Hunig, en el año 1989 fueron los primeros en llamar la atención sobre esta asociación, lo que fue confirmado por el análisis estadístico detallado de poblaciones de estudio más grandes.

El Hospital Edgardo Rebagliati Martins, de nivel IV, representa el nosocomio de referencia de todos los pacientes con seguro social a niveles nacionales diagnosticados de cáncer de próstata y referidos para tratamiento con intención curativa. En mención a todo lo antes aclarado, nuestro hospital y en particular el

servicio de radioterapia no cuenta con datos estadísticos de seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia. De tal forma que no contamos con datos acerca de la eficacia de nuestros tratamientos, así mismo desconocemos los factores de riesgo asociados a recaída bioquímica post tratamiento de radioterapia, de igual forma determinar la sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad. Por tal motivo es de suma importancia el presente estudio que servirá para determinar factores de respuesta al tratamiento en nuestra población.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo de recurrencia bioquímica posradioterapia en cáncer de prostata en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2013-2015?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Describir los factores de riesgo de recurrencia bioquímica post radioterapia en el cáncer de prostata en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2013-2015

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de prostata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013- 2015 a la actualidad.

Determinar la Tasa de Recaída de los pacientes con cáncer de próstata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013-2015 a la actualidad.

Determinar la Sobrevida libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de prostata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013-2015 a la actualidad.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Nuestro sistema de Salud no cuenta con datos estadísticos de seguimiento post tratamiento de Radioterapia Externa 3D conformacional en paciente con cáncer de próstata. No se cuenta con datos que midan la eficacia de nuestros tratamientos de radioterapia en el cáncer de próstata.

No se cuenta con datos que demuestren los factores de riesgo de recurrencia bioquímica post radioterapia en nuestra institución.

Es por esto, que se realiza un seguimiento de nuestros pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y tratados con radioterapia como primera opción, lo cual nos permitirá medir la eficacia de nuestros tratamientos y así mismo determinar los factores riesgo de recurrencia bioquímica de la enfermedad en nuestra institución.

La Radioterapia Externa 3D conformacional es una de las alternativas de tratamiento que se viene usando cada vez más en nuestra institución, pero aun no datos fidedignos de sus beneficios. Sería importante para nuestra institución conocer los beneficios de este tratamiento y averiguar si el tratamiento que estamos brindando es el más adecuado; comparando las tasas de supervivencia, recaídas y toxicidades; para así poder corregir y/o mejorar.

1.4.2 Viabilidad

Este estudio es viable porque los procedimientos metodológicos se basan en la recolección de datos, principalmente revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento de todas las pacientes con cáncer de próstata que recibieron Radioterapia Externa 3D conformacional durante los años 2014-2015; donde se encontraran los datos necesarios para la realización de la presente tesis; además se cuenta con los recursos económicos y tiempo necesario para la realización de este estudio. Así mismo se obtendrá con anticipación el permiso de la institución

pertinente, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

La técnica metodológica elegida, la fuente de información, los recursos humanos financieros y materiales, los permisos y autorizaciones necesarias son factibles y por lo tanto permiten que la presente investigación sea viable.

1.5 Limitaciones

El siguiente proyecto tiene reducidas limitaciones. La más importante sería un tema burocrático institucional, el permiso para la obtención de las historias clínicas y fichas de tratamiento de Radioterapia; que nos demandaría un tiempo perdido antes de iniciar la investigación, para enfrentar esta limitación se enviará una carta explicando la tesis, y pidiendo el permiso al Comité de Ética necesario para usar las historias clínicas referidas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Landmann C, et al, en el año 1989 publica un estudio en relación a los valores séricos de PSA de 71 pacientes con cáncer de próstata regionalmente confinado, que fueron irradiados con el objetivo de curar, se midieron antes de la irradiación, al final de la radioterapia, 6 semanas después, y en intervalos de 6 meses a partir de entonces. Seis semanas después de la finalización de la terapia, el 60% (28/46) de los niveles de PSA principalmente elevados cayeron por debajo de 12,2 ng / ml. Seis meses después, el 74% (34/46) de los niveles de PSA volvieron a la normalidad. Se concluyó que los valores de PSA que no se normalizan 6 meses después del inicio de tratamiento conllevan un alto riesgo de recurrencia. Los valores de PSA se correlacionaron bien con el estadio clínico estimado del tumor, los valores de PSA que no se normalizan 6 meses después de la reanudación del tratamiento conllevan un alto riesgo de recurrencia.¹

Ronald D. Ennis MD et al, en 1995 publica un estudio prospectivo, que sirvió para valorar si la respuesta temprana de PSA medida por 1) la tasa de disminución de PSA durante el tratamiento (pendiente de PSA) y 2) el PSA inmediato (dentro de 1 mes) después del tratamiento pronosticaría el nadir de PSA. El estudio incluyó 30 pacientes tratados con EBRT para estadios clínicos Adenocarcinoma de próstata (T1c-T3c). La pendiente del PSA, el PSA pre-tratamiento, el PSA post-tratamiento inmediato, el estadio y el grado se estudiaron mediante el análisis de regresión de la tabla de vida de Cox para determinar los predictores de nadir de PSA. Se concluye que la respuesta temprana del PSA sérico medido por la pendiente del PSA y el PSA post-tratamiento inmediato parece predecir el nadir de PSA en pacientes tratados con EBRT.²

Guna K. et al, en el año 1995 presenta un estudio que examina los resultados de dos cohortes de hombres con cáncer de próstata T1-T4, NO o NX, MO, un grupo

(648 pacientes) tratados y seguidos en la era previa al PSA (1966-1988), otro grupo (707 pacientes) tratados y seguidos en la era del PSA (1987-1993) - que recibieron radiación definitiva como su único tratamiento inicial. La falla metastásica se correlacionó de forma significativa con el grado de Gleason y el estadio T. La mediana de seguimiento de 31 meses, los patrones de falla en la serie de PSA fueron: locales en 77 (11%), ganglios en 3 (<1%) y metástasis a distancia en 24 (3%). Las tasas actuariales locales y metastásicas a 5 años fueron 30 y 6%, respectivamente. La recurrencia local se correlacionó de manera significativa con el nivel de PSA previo al tratamiento, que fue el único determinante significativo de este punto final. La falla metastásica estaba altamente correlacionada con el grado de Gleason y el estadio T, y el PSA desempeñaba un papel mucho menor, aunque significativo.³

Zagars GK et al, analizaron el resultado para un grupo de 938 hombres con carcinoma de próstata T1-T4, N0 o NX, M0 que recibieron radioterapia de haz externo definitivo como su único tratamiento inicial durante el período 1987-1995. Las clasificaciones T fueron las siguientes: T1, 283 (30%); T2, 360 (38%); T3 / T4, 295 (31%). Los puntajes de Gleason fueron los siguientes: Gleason 2-6, 580 (62%); Gleason 7, 224 (24%); Gleason 8-10, 122 (13%). Los niveles de PSA pretratamiento (ng / ml) fueron los siguientes: PSA \leq 4, 167 (18%); PSA 4 a \leq 10, 363 (39%); PSA 10 a \leq 20, 259 (28%); PSA $>$ 20, 149 (16%). En un seguimiento de 43 meses (rango, 6-106 meses), el resultado de la enfermedad especificado como recaída / aumento del PSA, recurrencia local o metástasis se analizó mediante técnicas univariadas y multivariadas. En la regresión multivariada, el nivel de PSA antes del tratamiento, la clasificación T y el puntaje de Gleason se correlacionaron cada uno de forma independiente significativamente ($P < 0,001$) con cada punto final. El nivel de PSA pretratamiento fue la variable más significativa para el aumento del PSA y la recidiva local, y la clasificación T fue la variable más significativa para la recaída metastásica. En base a la recidiva / PSA ascendente como punto final, los autores formularon una agrupación pronóstica de 6 niveles altamente significativa basada en PSA,

clasificación T y puntaje de Gleason, de la siguiente manera: Categoría I: T1 / T2, PSA \leq 4 y Gleason 2 -6 (tasa de recaída, 6%); Categoría II: T1 / T2, PSA \leq 4 y Gleason 7-10, o PSA 4 a \leq 10 y Gleason 2-7 (tasa de recaída, 30%); Categoría III: T1 / T2, PSA 4 a \leq 10 y Gleason 8-10, o PSA 10 a \leq 20 y Gleason \leq 8 (tasa de recaída, 40%); Categoría IV: T3 / T4, PSA \leq 10 (tasa de recaída, 46%); Categoría V: T3 / T4, PSA 10 a \leq 20 y Gleason \leq 8 (tasa de recaída, 57%); Categoría desfavorable: cualquier T, PSA $>$ 20 y cualquier Gleason, o PSA 10 a \leq 20 y Gleason 8-10 (tasa de recaída, 88%).⁴

Thomas M. Pisansky et al, el año 1997 publica un artículo con el objetivo de determinar factores independientes relacionados con la enfermedad preterapéutica asociados con el resultado de la enfermedad en pacientes con carcinoma de próstata clínicamente localizado y desarrollan modelos que incorporaron covariables relevantes para estimar el riesgo de recaída de la enfermedad después de la irradiación. Se incluyen 500 pacientes tratados solo con radioterapia entre marzo de 1987 y junio de 1993 para estadios clínicos T1-4, N0, M0. Mediana de seguimiento de 43 meses (rango, 4-103 meses), 69 pacientes (14%) presentaron evidencia clínica de recidiva local (27 pacientes), recaída de los ganglios linfáticos regionales (4 pacientes) o recaída metastásica (38 pacientes) dentro de los 5 años de RT. Cuarenta pacientes adicionales (8%) tuvieron una recaída bioquímica basada únicamente en el perfil de antígeno prostático específico (PSA) sérico post-RT. Se estableció el riesgo de cualquier recaída dentro de los 5 años posteriores a la RT y se visualizó gráficamente como gráficos de estimación de riesgo para combinaciones de estas variables pronósticas preterapéuticas.⁵

Preston DM et al, el año 1999 publica un estudio en relación a la recurrencia del cáncer de próstata entre 371 pacientes evaluables de 389 pacientes tratados con RT en el Walter Reed Army Medical Center, utilizando la metodología de supervivencia de Kaplan-Meier y los modelos de regresión multivariable de Cox. De los 371 pacientes evaluables, 125 tuvieron recurrencia de la enfermedad. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SSE) a 5 años de Kaplan-Meier para

variables pretratamiento significativas en análisis univariados son las siguientes: PSA pretratamiento menor de 4 (79%), 4.1 a 10 (67%), 10.1 a 20 (57%), 20.1 a 50 (27%) y más de 50 (0%). En conclusión RT sigue siendo una modalidad de tratamiento adecuada para pacientes con PSA pretratamiento inferior a 20,0, estadio clínico de tumor T1-T2 y Gleason suma de 2 a 6 cáncer de próstata.⁶

Kupelian PA et al, en el 2003 presenta un estudio donde los criterios de inclusión fueron los siguientes: estadio clínico T1-T2, nivel de PSA pretratamiento disponible y puntuación de Gleason en la biopsia, tratamiento administrado antes de enero de 2000 con radioterapia de fraccionamiento externo de radiación externa hasta al menos 70 Gy, sin privación adrenérgica de andrógenos (AD), todos AD neoadyuvante limitado a ≤ 6 meses, y un mínimo de 3 años de seguimiento de PSA. Se incluyeron un total de 467 casos tratados entre enero de 1986 y diciembre de 1999. En 124 casos (27%) se administró AD de evolución breve en el contexto adyuvante o neoadyuvante durante ≤ 6 meses. La mediana de la dosis de radiación fue de 74 Gy (rango 70.0-78.0). Una técnica conformal se utilizó en 293 casos (63%). La mediana de seguimiento fue de 62 meses (rango 37-189). Un total de 4931 niveles de PSA de seguimiento estuvieron disponibles para el análisis (promedio de 11 por paciente). La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica de 8 años fue del 74%. La tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años proyectada para los 143 pacientes tratados en el período 1986-1995 fue del 58% frente al 82% para los 324 pacientes tratados en el período 1996-1999 ($p < 0,001$). La diferencia fue atribuible a una multitud de factores (cáncer en etapas más tempranas, dosis de radiación más altas, seguimiento más corto).⁷

Michael E Ray et al, presento en el 2006 un análisis multiinstitucional de nueve instituciones presentaron datos sobre 4.839 pacientes tratados entre 1986 y 1995 para el cáncer de próstata en estadio T1b-T2cN0-NxM0. Todos los pacientes fueron tratados definitivamente con RT solo a dosis ≥ 60 Gy. Se consideraron dos criterios de valoración: (1) PSA-DFS, definido como ausencia de PSA

(definición de Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y Oncología), inicio de la supresión de andrógenos después de la finalización de la RT o insuficiencia documentada local o distante; y (2) DMFS, definido como ausencia de falla distante clínicamente aparente. En pacientes con falla, nPSA se definió como la medición más baja de PSA antes de cualquier falla. La tasa de PSA-DFS a 8 años y DMFS para pacientes con nPSA <0.5 ng / ml fue del 75% y 97% evidencia importante de que la nPSA y T (nPSA) después de la RT de haz externo definitivo no solo son predictivos de un punto final predominantemente PSA (PSA-DFS), sino que también son predictivos de metástasis a distancia en todas las categorías de riesgo clínico. Las mayores dosis de RT se asociaron con menor nPSA, mayor T (nPSA) y mejor PSA-DFS y DMFS.⁸

Yolanda D Tseng et al, en el año 2012 presento un estudio en el que incluyó a 204 hombres con adenocarcinoma de próstata cT1b-T2bN0M0 y al menos 1 factor desfavorable, que incluye antígeno prostático específico menor de 10 a 40 ng / ml, Gleason 7 o mayor, o T3 en resonancia magnética. En un seguimiento medio de 6,9 años, la mediana del nadir del antígeno prostático específico fue de 0,7 ng / ml para la radiación sola y de 0,1 ng / ml para la radioterapia más la terapia de privación de andrógenos. El nadir específico del antígeno prostático (aumento ajustado de HR 1.18 / ng / ml, IC del 95% 1.07-1.31, p = 0.001) y Gleason 8 o mayor (HR ajustado 8.0, IC 95% 1.01-64.05, p = 0.049) predijeron significativamente un aumento mortalidad específica por cáncer de próstata.⁹

Fady B Geara et al, publico en 2017 un estudio retrospectivo. El punto final principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BFS). Entre junio de 1995 y enero de 2015, 375 pacientes con cáncer de próstata localizado y una Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) categorías de riesgo intermedio o alto fueron tratados con EBRT y ADT definitivos. La mediana de la duración del bloqueo androgénico fue de 10 meses. La dosis mediana de radiación fue de 72 Gy. El análisis de monovariado identificó el PSA inicial (bPSA) (p = 0,024), el estadio T (p = 0,001), el puntaje de Gleason (GS) (p = 0,042), la

dosis de radiación ($p = 0,045$), el pretratamiento con PSA ($p = 0.048$) y nadir de PSA (nPSA), ($p < 0.001$) como variables significativas que afectan a BCR.¹⁰

2.2 Bases Teóricas

Definiciones

Epidemiología

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en los hombres, con un estimado de 1,1 millones de diagnósticos en todo el mundo en 2012, lo que constituye el 15% de todos los cánceres diagnosticados.¹¹

Según estadística del cáncer 2015, un estimado de 220,800 estadounidenses fueron diagnosticados con cáncer de próstata, lo que constituye el 28% de todos los cánceres recién diagnosticados en hombres.¹²

Se estima que 161,360 nuevos casos de cáncer de próstata serán diagnosticados en 2017, constituyendo el 19% de los nuevos casos de cáncer en hombres.¹³ Las tasas de mortalidad ajustadas por edad del cáncer de próstata redujeron en un 51% entre 1993 y 2014. Los investigadores estimaron que el cáncer de próstata representará 26.730 muertes en 2017, lo que representa el 8% de las muertes por cáncer en hombres.¹³

El cáncer de próstata es una enfermedad que afecta a varones ancianos con mayor frecuencia. De tal modo que presume un mayor problema de salud en los países desarrollados. Se estima que el 15 % de los cánceres en varones son cáncer de próstata en los países desarrollados, en comparación con el 4 % en aquellos en vías de desarrollo.¹⁴

Durante el periodo 2010-2012, se diagnosticó en Lima Metropolitana casos nuevos de cáncer de 5.935 próstata, con una tasa de incidencia estandarizada de 48,6 por hombres. Igualmente, representó de 100.000 21,3% todas las neoplasias malignas en el sexo masculino.¹⁵

Etiología

Diferentes informes describen varios factores ambientales y relacionados con el huésped que aparecen asociados con el cáncer de próstata, sin embargo, no se determina qué factores inician o promueven la carcinogénesis de próstata.

En relación a los factores hormonales, diferentes estudios en animales revelan que la exposición crónica a testosterona incrementa notablemente los efectos de los carcinógenos en los tejidos prostáticos.¹⁶ Del mismo modo, tanto la hiperplasia prostática benigna (HPB) como el cáncer de próstata se originan paralelamente bajo estimulación androgénica.¹⁷ La edad, es el factor más significativo asociado con el cáncer de próstata ya que la mayoría de los hombres de mayor edad poseen evidencia histológica de cáncer en la próstata.¹⁸ Se pueden nombrar varias causas, como la senescencia del sistema inmune, niveles altos de estrés oxidativo, exposición extendida a carcinógenos y respuesta alterada al daño en el ADN.

En relación a factores hereditarios, se ha estimado que hasta un 5% a 15% de los casos de cáncer de próstata son hereditarios o familiares, y generalmente se diagnostican a una edad más temprana que los casos esporádicos.¹⁹

Las variaciones raciales y étnicas, en los diferentes estudios de seguimiento poblacional se evidencio que la raza afroamericana estuvo fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.²⁰ Sobre los factores dietéticos, la dieta rica en grasas se considera que puede relacionarse con la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata,²¹ mientras que el consumo de retinól, ciertos carotenoides (Ej., Licopeno), fitoestrógenos y vitamina D pueden ser importantes factores protectores.²²

El hábito corporal, se ha determinado que los varones con un elevado índice de masa corporal, tienen un mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata en comparación con los hombres con un menor índice de masa corporal.²³

En cuanto las lesiones precancerosas, se consiguen clasificar en dos categorías: neoplasia intraepitelial prostática (PIN) e hiperplasia adenomatosa atípica. La primera, PIN constituye una lesión precanceroso de continua proliferación celular y

está más fuertemente asociado con el cáncer de próstata.²⁴ Se reconocen dos grados (bajo y alto), y el PIN de alto grado se considera un precursor del carcinoma invasivo.²⁵ Los estudios sugieren que PIN es anterior al cáncer de próstata en 10 años o más.²⁶

Detección Precoz

La sensibilidad y especificidad son limitadas para el valor de PSA, el examen digital rectal (DRE) y el ultrasonido en el diagnóstico del cáncer de próstata. El DRE tiene alta especificidad, un bajo perfil de sensibilidad y no garantiza ser una herramienta de detección efectiva.²⁷ Los exámenes de PSA con un umbral de 4.0ng / ml tienen una sensibilidad de solo 20%.²⁸ Se ha determinado que, en hombres con más de un pariente de primer grado con cáncer de próstata, el proceso podría comenzar a los 40 años. Si no se detecta cáncer de próstata, el intervalo para la prueba de PSA puede extenderse a una vez cada 2 años si el PSA es menor de 2.5 ng/mL. La AUA no cree necesario el examen de PSA en hombres mayores de 70 años o con una expectativa de vida de menos de 10 a 15 años.²⁸

Anatomía

La próstata se compone de tres zonas: periférica, central y de transición. La zona periférica encierra aproximadamente el 70% del volumen de la próstata y es el sitio más común de PIN y carcinoma. La zona central es un área en forma de cono que incluye la base de la próstata y abarca los conductos eyaculadores; representa el 25% del volumen de la próstata. La zona de transición es el componente más pequeño de la próstata normal, constituye aproximadamente el 5% de la glándula, pero por lo general aumenta de tamaño a medida que los hombres envejecen como resultado de la BPH y puede crecer hasta empequeñecer el resto de la próstata.²⁹

Histología

El epitelio prostático esta formado de tres tipos histológicos principales: células secretoras, basales y neuroendocrinas. Las células secretoras producen PSA, fosfatasa ácida prostática (PAP), mucina ácida y otros productos secretores. Las células basales, poseen una elevada actividad proliferativa del epitelio prostático y actúan como células madre o "de reserva" que repueblan la capa de células secretoras.³⁰ Las células neuroendocrinas son el tipo de célula epitelial menos común y, a menudo, no se identifican en las secciones teñidas rutinariamente.

Gleason

El sistema de Gleason se basa en el grado de diferenciación glandular y un patrón general de crecimiento tumoral a un aumento microscópico relativamente bajo.³³ Se registran y numeran cinco patrones de crecimiento en orden creciente de agresividad. Debido a que los tumores pueden mostrar histología variable, se registran dos patrones para cada caso: un patrón primario o predominante (Gleason 1-5) y un patrón secundario o menor (Gleason 1-5). El puntaje de Gleason es la suma de los patrones primarios y secundarios y varía de 2 a 10.³¹ Si solo hay un patrón presente, los patrones primario y secundario reciben la misma designación. Gleason señaló que más de la mitad de los cánceres de próstata contienen dos o más patrones.³²

Estadificación Patológica

Los criterios para asignar la clasificación patológica y la etapa fueron desarrollados por la Comisión Conjunta Americana sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer . Actualmente, la séptima edición de la AJCC está en uso.³³

AJCC 8ª edición (2017)

Tumor primario: clínico (cT)

T1 - tumor clínicamente inaparente ni palpable ni visible por imágenes

T1a: hallazgo histológico incidental en 5% o menos de tejido resecado

T1b: hallazgo histológico incidental en más del 5% de los tejidos resecados

T1c: identificado por biopsia con aguja (p. Ej., Debido a PSA elevado)

T2 - palpable y confinado dentro de la próstata

T2a: implica la mitad de un lado o menos

T2b: implica más de la mitad de un lado pero no de ambos lados

T2c: implica ambos lados

T3 - tumor extraprostático que no es fijo o no invade las estructuras adyacentes

T3a - extensión extracapsular (unilateral o bilateral)

T3b - invade vesículas seminales

T4: fija o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores y / o pared pélvica.

Tumor primario: patológico (pT)

T2 - órgano confinado

T3 - extensión extraprostática

T3a - extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga

T3b - invade la (s) vesícula (s) seminal (es)

T4: fija o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores y / o pared pélvica.

Nódulos linfáticos regionales:

N0 - ninguno

N1 - sí

Nódulos linfáticos regionales: pélvico, hipogástrico, obturador, ilíaco (interno, externo), sacral

Nódulos linfáticos distantes: aórtico, ilíaco común, inguinal (profundo), inguinal (superficial, femoral), supraclavicular, cervical, escaleno, retroperitoneal

Metástasis a distancia:

M0 – ninguno

M1a: ganglios linfáticos no regionales

M1b - hueso

M1c - otros sitios

Grupos de grados (1-5)

1: Gleason 6

2: Gleason 3 + 4 = 7

3: Gleason 4 + 3 = 7

4: Gleason 8

5: Gleason 9-10

Agrupación por etapas:

- Grupo I

cT1 o cT2a N0 M0, PSA <10, grupo de grado 1 (Gleason 6)

pT2 N0 M0, PSA <10, grupo de grado 1 (Gleason 6)

- Grupo IIA

cT1 o cT2a N0 M0, PSA ≥ 10 y <20, grupo de Grado 1 (Gleason 6)

pT2 N0 M0, PSA ≥ 10 y <20, grupo de Grado 1 (Gleason 6)

cT2b-c N0 M0, PSA <20, grupo de grado 1 (Gleason 6)

- Grupo IIB

T1-2 N0 M0, PSA <20, grupo de grados 2 (3 + 4 = 7)

- Grupo IIC

T1-2 N0 M0, PSA <20, grupo de calificaciones 3 (4 + 3 = 7)

T1-2 N0 M0, PSA <20, Grado grupal 4 (Gleason 8)

- Grupo IIIA

T1-2 N0 M0, PSA ≥ 20, Grado grupal 1-4 (Gleason 8 o menos)

- Grupo IIIB

T3-4 N0 M0, cualquier PSA, Grado grupal 1-4 (Gleason 8 o menos)

- Grupo IIIC

Cualquier T N0 M0, cualquier PSA, Grupo de Grado 5 (Gleason 9-10)

- Grupo IVA

N1

- Grupo IVB

M1

Nota: cuando PSA o Gleason no están disponibles, la agrupación debe determinarse por etapa T y / o PSA o Gleason como disponibles.

Características biológicas y moleculares

Biología molecular

El papel del receptor de andrógenos (AR) es fundamental en la tumorigénesis, el tratamiento y el pronóstico del cáncer de próstata.³⁴ Los andrógenos, junto con múltiples factores correguladores, activan el AR que lleva a la transcripción de genes diana de AR que promueven el crecimiento del tejido prostático neoplásico. La familia de genes ETS son factores de transcripción que participan en una variedad de funciones que conforman la diferenciación celular y el control del ciclo celular. Tomlins et al han identificado fusiones génicas recurrentes de dos factores de transcripción ETS, ERG y ETV1, al gen TMPRSS2.³⁵

Factores predictivos

Puntos Patológicos

Extensión Extraprostática

La extensión extraprostática (EPE), es una característica patológica que se relaciona con un peor resultado después de una prostatectomía radical (RP).³⁶ Varios factores relacionados con el tumor pre terapéutico se asocian con EPE, y estos contienen el estadio clínico del tumor, valor de PSA en suero antes de la terapia, grado tumoral de biopsia,³⁷ densidad de microvasos (es decir, neovascularización), y porcentaje de biopsia que contiene cáncer prostático.³⁸

El grado de EPE se relaciona con el riesgo de fracaso clínico. Epstein informó tasas de progresión significativamente peores con EPE establecida en comparación con muestras de patología que tenían solo unas pocas glándulas malignas fuera de la cápsula.³⁹

Invasión de vesículas seminales

La invasión de vesículas seminales (SVI), es un hallazgo patológico asociado con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad.⁴⁰ El impacto pronóstico adverso del SVI se excede solo por metástasis ganglionares.⁴¹ En un estudio multiinstitucional de 6740 pacientes sometidos a RP, Baccala indicó una supervivencia libre de recaída bioquímica de 10 años de 77.2% sin SVI comparado con 25.6% con SVI.⁴²

Afectación Ganglionar

El grado tumoral de la biopsia prostática, la categoría T clínica, y el nivel sérico de PSA también se asocian con invasión de ganglios linfáticos (LNI) pélvicos, y una combinación de estos factores puede usarse para predecir la probabilidad de LNI en el paciente con un nuevo diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado.⁴³

Puntos Clínicos

Factores Relacionados con el Paciente

La edad del paciente había sido registrada como un factor pronóstico en series más antiguas de pacientes manejados con cirugía, RT o manejo expectante.⁴⁴ Un metaanálisis de 34 estudios con más de 27,000 pacientes no mostró una asociación entre la edad y el resultado en la era del PSA.⁴⁵ Los afroamericanos poseen más probabilidades de ser diagnosticados con cáncer de próstata avanzado y de grado más avanzado que los blancos o las minorías no afroamericanas. La tasa de supervivencia de los hombres afroamericanos es inferior a la de los hombres blancos con cáncer de próstata localizado.⁴⁶

Categoría del Tumor

La supervivencia por causa específica (CSS) y la SG dependen directamente con la extensión del tumor primario tanto en RT como en la serie de gestión expectante. La probabilidad de control local del tumor y el riesgo de recaída clínica, metastásicas, y bioquímica están influenciadas de manera similar.⁴⁷

Bordes Quirúrgicos

En una revisión sistemática y metanálisis, Tewari resumió los datos de más de 400 artículos que representan 286,876 pacientes sometidos a RP. Después de ajustar las variables preoperatorias, los RP asistidos por robot obtuvieron tasas más bajas de bordes positivos en comparación con RPs no asistidos por robot, pero no RP abiertas.⁴⁸ Los bordes positivos se localizan típicamente en el ápice (48%), superficies rectal y lateral (24%), cuello de la vejiga (15%) y pedículos posteriores (10%). La presencia de un borde quirúrgico positivo (PSM) aumenta la probabilidad de recaída bioquímica, recurrencia local y la necesidad de terapias de rescate.⁴⁹

Participación Ganglionar

Según numerosos estudios se estableció la importancia pronóstica del número de ganglios afectados en algunos. En una serie de más de 10.000 pacientes tratados con prostatectomía radical, Boorjian anunció que el riesgo de progresión sistémica del cáncer era tres veces mayor con un ganglio positivo y otro doble con dos o más. Un ganglio positivo aumentó cuatro veces el riesgo de muerte relacionada con el cáncer y cuando dos o más estuvieron involucrados, el riesgo fue dos veces más alto.⁵⁰

Grado Tumoral

Los estudios concluyen consistentemente que los pacientes con un tumor pobremente diferenciado (es decir, grados 4 a 5 o puntaje de Gleason ≥ 7) tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad metastásica y reducción de la SG y la supervivencia específica de la enfermedad (DSS). Para el paciente con clínica T1 o enfermedad T2, el grado tumoral tiene un mayor valor predictivo que la distinción entre las categorías T1 y T2.⁵¹

Antígeno Específico de la Próstata

El nivel de PSA antes del tratamiento es una medida del volumen tumoral, no obstante, también se debe considerar la contribución relativa del PSA del valor normal de tejido prostático y el hecho de que algunos tumores, especialmente los poco diferenciados, pueden no producir PSA proporcional a la carga tumoral. En la evaluación del resultado posterior a la RT, Landmann y Hunig fueron los primeros en llamar la atención sobre esta asociación, lo que fue confirmado por el análisis estadístico detallado de poblaciones de estudio más grandes.⁵² La importancia pronóstica del PSA no se limita a los pacientes tratados con RT ya que las observaciones similares aparecen en los informes quirúrgicos.⁵³

El PSA antes del tratamiento es uno de los predictores individuales más fuertes de recaída bioquímica.⁵⁴ El efecto del PSA pretratamiento sobre el resultado aumenta de forma continua.⁵⁵ Zagars et al, detallaron una relación entre el PSA pre-terapéutico y la recaída clínica o bioquímica después de RT.⁵⁶ En esta serie, hubo una diferencia significativa en el riesgo de recaída para las categorías de PSA pretratamiento de 4.0 o menos, 4.1 a 10.0, 10.1 a 20.0 y más de 20 ng / ml, que fue 16%, 34%, 51% y 89% a 6 años de seguimiento, respectivamente. D'Amico detalló una agrupación de riesgo basada en el PSA pretratamiento, el puntaje de Gleason y el estadio clínico.⁵⁷

El tiempo de duplicación del PSA (PSADT) es un instrumento útil para estimar el pronóstico y orientar las decisiones de tratamiento. Derivado de los mismos datos

que la velocidad de PSA (PSAV), que mide la tasa absoluta de cambio, PSADT se calcula como la pendiente de las mediciones de PSA a lo largo del tiempo. PSADT representa la tasa relativa de cambio de PSA en el tiempo y es el tiempo necesario para que el valor de PSA se duplique. PSADT tiene en cuenta la naturaleza exponencial del crecimiento del cáncer de próstata y requiere una conversión logarítmica con la fórmula:

$$\text{PSADT} = \log_2 \times (T_2 - T_1) / \log \text{PSA}_2 - \log \text{PSA}_1$$

El nivel de PSA nadir post-RT (nPSA) se determina como una variable predictiva similar a factores preterapéuticos.⁵⁸ El nPSA se correlaciona con el nivel de PSA preterapéutico, grado tumoral y categoría T clínica, pero es un predictor independiente asociado con recaída bioquímica o clínica y con control tumoral local y metastásico.⁵⁹ Alcántara informó a 10 años tasa de metástasis a distancia del año del 4% frente al 19% en hombres con una nPSA de 12 meses de ≤ 2 ng / ml versus > 2 ng / ml, $p < 0,0001$. Zelefsky informó que la incidencia de metástasis a distancia fue del 10,3% y 17,5% en 10 años en hombres que tuvieron un nadir a los 2 años de ≤ 1.5 ng / mL versus > 1.5 ng / mL, $p < 0.002$.⁶⁰

Definiciones de Fracaso de PSA después de la Terapia Local.

Posteriormente a una prostatectomía radical es deseable un PSA indetectable, se ha sugerido la posibilidad de glándulas benignas residuales capaces de producir niveles bajos de PSA sérico. El nivel de PSA es muy bajo, en el rango de 0.1 ng / ml a 0.4 ng / ml, y es representativo de una pequeña cantidad de tejido prostático dejado atrás.⁶¹ La AUA ha recomendado definir la recaída bioquímica como un PSA sérico inicial $\geq 0,2$ ng / ml con un PSA confirmatorio > 0.2 ng / mL.⁶² En pacientes irradiados y el PSA tarda una mediana de casi 2 años en alcanzar el nadir o el nivel más bajo.⁶³ Simultáneamente con este proceso gradual de disminución, puede producirse un "rebote" de PSA, imitando el fracaso porque el rebote es un aumento de PSA, pero uno secundario a una causa benigna,

posiblemente prostatitis.⁶⁴ Una segunda conferencia de consenso patrocinada por ASTRO y RTOG se celebró en 2005 en la reunión semestral del RTOG en Phoenix, Arizona. La definición revisada indica que un aumento de PSA de 2 ng / ml o más por encima del nadir de PSA (definido como el PSA más bajo alcanzado) es una falla bioquímica.⁶⁵

Modelos Predictivos y Pronósticos

Los grupos de riesgo son relativamente fáciles de usar y se fundamentan en un número limitado de variables clínicas que permiten la categorización de los pacientes por su probabilidad de recurrencia. D'Amico describió uno de los grupos de riesgo más utilizados para estimar el resultado bioquímico de los hombres después de una prostatectomía radical, EBRT o braquiterapia intersticial.⁶⁸ Los pacientes se clasifican en tres categorías en función de su PSA, puntaje de Gleason y estadio clínico. ; bajo riesgo (etapa T1c, T2a y PSA ≤ 10 ng / ml y puntaje de Gleason ≤ 6), riesgo intermedio (etapa T2b o puntaje de Gleason = 7 o PSA > 10 y ≤ 20 ng / ml) o alto riesgo (etapa $\geq T2c$ o PSA > 20 ng / mL o puntaje de Gleason ≥ 8).⁶⁶

Manifestaciones clínicas, evaluación del paciente y estadificación

Síntomas clínicos y examen físico

Los pacientes en estadio temprano son asintomáticos porque la mayoría de los cánceres surgen en la zona periférica de la glándula. Sin embargo, un tumor puede originarse en la zona de transición o puede extenderse desde una ubicación periférica para invadir la uretra prostática y producir síntomas obstructivos.⁶⁷

El examen digital rectal (DRE) constituye la piedra angular del examen físico y es una herramienta en la estadificación del tumor. El examinador debe medir las dimensiones de la glándula y determinar su consistencia general, sensibilidad y

movilidad, así como también la presencia y el tamaño de cualquier área firme o elevada. En un metaanálisis de 13 estudios de detección del cáncer de próstata, la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo para el tacto rectal combinados fueron del 53,2%, 83,6% y 17,8%, respectivamente.⁶⁸

Diagnóstico por Imagen

La ultrasonografía transrectal (TRUS) es una herramienta en el diagnóstico del cáncer de próstata y se utiliza para identificar anomalías de la próstata y las vesículas seminales con fines de estadificación. La apariencia ecográfica típica del cáncer de próstata es un área de ecogenicidad disminuida (hipoecogénica) en la zona periférica de la glándula.⁶⁹

La tomografía computarizada, posee poco valor para apreciar los cambios anatómicos intraprostáticos porque la neoplasia generalmente tiene la misma atenuación que la próstata normal. En presencia de EPE, los planos grasos periprostáticos se muestran indefinidos, o puede haber una deformidad de la base de la vejiga, obliteración del ángulo normal entre la (s) vesícula (s) seminal (es) y la cara posterior de la vejiga, o agrandamiento asimétrico de una vesícula seminal.⁷⁰ La TC puede detectar solo anomalías en el tamaño de los ganglios linfáticos que pueden ser el resultado de una extensa afectación tumoral.⁷⁰

La RMN en relación a los avances tecnológicos y la introducción de protocolos de imágenes de campo magnético alto (3T) y multiparamétricas han permitieron una mayor resolución de MRI y una precisión de estadificación mejorada.⁷¹ En T1 (T1WI) facilitan un alto contraste entre estructuras de densidad hídrica (por ejemplo, próstata, vesículas seminales) y grasa y son particularmente útiles para evaluar la grasa y venas periprostáticas, paquetes vasculares, tejidos perivesicales y linfonodos. En T2 (T2WI) señalan la anatomía zonal interna de la próstata y la arquitectura de las vesículas seminales. El cáncer de próstata es típicamente una región periférica focal de intensidad de señal disminuida en T2 rodeada por una zona periférica normal.⁷¹

2.2.1.10.3 Imágenes de Medicina Nuclear

La gammagrafía ósea ayuda a identificar las metástasis que clínicamente se limitan al hueso en 80% a 85% de los pacientes. En ciertos escenarios, es posible que se requiera una radiografía, tomografía y resonancia magnética para determinar la naturaleza de los hallazgos observados en la gammagrafía ósea.⁷²

Con respecto a la tomografía por emisión de positrones (PET), el agente de PET más usado hasta la fecha es la fluorodesoxiglucosa (FDG) 18F,. Las imágenes de FDG-PET en el cáncer de próstata han sido decepcionantes con poca sensibilidad y especificidad para la estadificación local y regional.⁷³

La PET / TC de colina C-11 se ha utilizado para detectar y diferenciar el cáncer de próstata del tejido benigno. La sensibilidad y la especificidad de la técnica en reestadiar pacientes con falla bioquímica fueron del 85% y 88%, respectivamente. La PET / CT Colina C-11 puede ser útil para detectar metástasis a distancia en estos pacientes.⁷⁴

Evaluación de laboratorio

El Antígeno específico de la próstata (PSA) es una serina proteasa producida por las células epiteliales acinares y ductales prostáticas normales y por las células neoplásicas de origen prostático. Es detectable en el suero en una forma inmunológicamente idéntica a la purificada de los tejidos prostáticos y puede estar elevada en pacientes con cáncer benigno (p. Ej., hipertrofia prostática, prostatitis) o trastornos malignos de la glándula prostática. Aunque el PSA existe en varias formas en el suero, predomina el complejo PSA- α 1-anti-quimotripsina, mientras que la forma libre (no compleja) de PSA es menos abundante.⁷⁵

Terapia primaria

Conducta expectante

Se considera una alternativa satisfactoria al uso de RT o RP. Se ofrecería tratamiento no curativo en el momento de la progresión y consistiría en terapia

hormonal para inducir la regresión del tumor y aliviar los síntomas.⁷⁶ Varios estudios expresan que muchos cánceres de próstata localizados tienen un curso indolente que puede respaldar el uso del manejo expectante para esta afección. El pronóstico parece bastante favorable para el paciente con un pequeño volumen, tumor de bajo grado identificado como incidental a la resección transuretral (categoría T1a) para HPB.⁷⁷ Sin embargo, la diferencia entre T1a y T1b es significativo porque el riesgo de progresión de la enfermedad y la mortalidad específica de la enfermedad depende en gran medida del volumen y grado del tumor.⁷⁸

Vigilancia Activa

Intentan individualizar la decisión de recomendar un tratamiento basado en el riesgo del paciente de progresión del cáncer a lo largo de su vida. La clave es la precisión de identificación de pacientes con cáncer clínicamente insignificante, un plan de seguimiento racional y criterios de intervención temprana. Epstein introdujo los criterios de biopsia para predecir un cáncer insignificante: T1c clínica (no palpable), densidad de PSA <0,15 ng / ml, patrón de Gleason 4 o 5, menos de tres núcleos positivos, y <50% de cáncer por núcleo involucrado.⁷⁹

Terapia Local

Existen dos modalidades principales bien establecidas para manejar pacientes con cáncer de próstata localizado: RP y RT. El ensayo realizado en Estados Unidos sugirió una ventaja para la cirugía, pero el estudio no tuvo el poder suficiente y no analizó a los pacientes estrictamente por la aleatorización de su estudio.⁸⁰ Los puntos finales bioquímicos, como un PSA detectable o creciente, son sustitutos imperfectos para el control final del cáncer.⁸¹ En una serie que incluyó casos del Hospital de la Universidad de Pensilvania y el Centro Conjunto para Radioterapia en Boston, D'Amico informó los resultados de 1872 pacientes tratados con cáncer de próstata localizado por cirugía (888 casos), braquiterapia de semilla

permanente (218 casos) o EBRT (766 casos). Los resultados bioquímicos a 5 años (definición ASTRO) no fueron significativamente diferentes según la modalidad para pacientes con enfermedad de bajo riesgo, pero los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto tuvieron peores resultados con braquiterapia en comparación con EBRT o cirugía.⁸²

Terapia de Radiación

Enfermedad de órgano-confinado

La literatura contiene pocos ensayos clínicos comparativos prospectivos relevantes para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata clínico T1-2.

La casi totalidad de los informes se consiguieron a partir de series de casos de observación de una sola institución en las que no se establecieron un enfoque terapéutico predeterminado ni un programa de seguimiento, y se utilizó la revisión de registros médicos retrospectivos para evaluar la eficacia y la toxicidad.⁸³

Radiación de haz externo convencional

Es un método de planificación de tratamiento en el que la próstata y otros tejidos diana se identifican por la anatomía de las estructuras próximas. La disponibilidad de modalidades de imagen modernas, particularmente CT y RMN, junto con las computadoras de planificación de tratamiento RT permitieron la localización precisa de la glándula prostática y otros tejidos diana con respecto al haz de tratamiento. Por lo tanto, se hizo posible una definición precisa del volumen objetivo tridimensional (3D), y se crearon definiciones de campo de RT individualizadas para conformar las distribuciones de dosis (es decir, RT conformada) a la forma del volumen (s) objetivo.

Sin la ayuda de las técnicas de radiación conformada, las dosis de radiación generalmente no pueden exceder una dosis de 70 Gy sin un aumento asociado en la tasa de toxicidad intestinal o vesical.⁸⁴

El IMRT es una técnica que usa múltiples ángulos de haz y una planificación computarizada basada en TC para ajustar la dosis a la próstata. Durante la IMRT, una parte del campo de radiación se bloquea o modula en momentos y lugares específicos para optimizar la fluencia de la radiación hacia el objetivo. Esta modulación se puede lograr con un colimador multiláminas o con filtros de compensación. La guía de imágenes con CT en la habitación, rayos X u otros métodos de localización tumoral deben acompañar a IMRT para garantizar que las distribuciones ajustadas de dosis cubran el objetivo deseado.⁸⁵

Resultados con EBRT convencional.

Antes de la aparición de la detección de PSA y la radioterapia conformada, las tasas de SG a 5, 10 y 15 años asociadas con la RT definitiva para el cáncer de próstata T1-T2 eran aproximadamente del 80%, 60% y 35%, respectivamente.⁸⁹ Las probabilidades de CSS después de la RT convencional en la era anterior al PSA oscilaron entre 55% y 80% a los 5 años y 35% a 70% a los 10 años.⁸⁹ En general, CSS es más alto que SG, lo que enfatiza la importancia de la comorbilidad en la evaluación de resultado terapéutico.

Las estrategias para optimizar el control local del tumor en la era actual contienen la escalada de dosis con EBRT conformada, IMRT, terapia de protones, SBRT, braquiterapia intersticial con o sin EBRT, y la adición de terapia AD.⁸⁶

Recaída Bioquímica.

Las revisiones más actuales reúnen el PSA sérico pre y post tratamiento en los análisis de resultado para precisar mejor los grupos de pronóstico y el estado libre de enfermedad. La etapa tumoral, el puntaje de Gleason, el nivel de PSA antes del tratamiento y el nadir de PSA después del tratamiento se establecieron como factores importantes en el resultado. Cinco años más tarde, se finalizó un estudio de seguimiento con datos de nueve instituciones y finalmente incluyó a 4839 pacientes con cáncer de próstata T1-T2 tratados entre 1986 y 1995, con una

mediana de seguimiento de 6,3 años.⁸⁷ Las dosis de radiación prescritas fueron las comunes para esa época . Dieciséis por ciento de los pacientes fueron tratados con 60 Gy a 65 Gy, 54% a 66 Gy a 70 Gy, 19% a 70 Gy a 72 Gy, 10% a 73 Gy a 78 Gy, y 1% por encima de 78 Gy. El análisis de resultados confirmó los factores pronósticos establecidos por el primer estudio: categoría T, puntuación de Gleason, PSA previo al tratamiento y nadir de PSA posterior al tratamiento y también estableció la dosis y el año de tratamiento como variables de pronóstico independientes.⁸⁸

Escalada de Dosis.

Diferentes series institucionales únicas anunciaron resultados para dosis que van desde menos de 70 Gy hasta más de 86,4 Gy.⁸⁹ La mejoría en el PSA-DFS y un impacto significativo en las tasas metastásicas distantes se han atribuido a la escalada de dosis.⁹⁰ En cada uno de los ensayos modernos de escalada de dosis de EBRT, el aumento progresivo de la dosis mejoró inequívocamente el bDFS para las poblaciones de pacientes incluidos en los ensayos. Dentro de cada estudio, los análisis de subgrupos sugieren que algunas poblaciones se benefician más que otras. En el ensayo MRC, todos los subgrupos NCCN se beneficiaron de la escalada de dosis.⁹¹

Hipofraccionamiento y duración del tratamiento.

Según datos preclínicos y clínicos la radioterapia del cáncer de próstata puede mejorarse con hipofraccionamiento (dosis más alta por fracción con un ciclo general de terapia acortado). A diferencia de otros cánceres epiteliales, se ha especulado que la relación alfa-beta del cáncer de próstata es baja. Una baja relación alfa-beta implicaría una sensibilidad del tumor al tamaño de la fracción y, por lo tanto, un tamaño de fracción de más de 1.8 Gy a 2.0 Gy ofrecería una ventaja terapéutica.⁹² La relación alfa-beta para el cáncer de próstata es de aproximadamente 1.5 derivó de un análisis de resultados que compararon a los

hombres tratados con braquiterapia de próstata con semilla permanente con una dosis de 145 Gy a un grupo de hombres tratados con EBRT y fraccionamiento convencional a dosis de 70 Gy a 74 Gy.⁹³

Complicaciones.

Se puede agrupar en cuatro categorías principales: intestinal, urinario, sexual y otros. Toxicidad intestinal que ocurre durante RT se manifiesta como una enteritis aguda como resultado del efecto de irradiación en el intestino delgado y grueso. El efecto secundario es proporcional al volumen de intestino incluido en los campos de tratamiento, se controla con antidiarreicos y preparaciones locales de esteroides para proctitis, cualquiera de estos síntomas habitualmente regresa al estado basal dentro de 2 a 4 semanas.⁹⁴

El Análisis Cuantitativo de los efectos normales de los tejidos en la clínica (QUANTEC) abordó las relaciones de tiempo, dosis y volumen asociado con la toxicidad relacionada con la radiación en la gestión de un amplio espectro de tumores malignos. Los síntomas de cistitis / uretritis se caracterizan por frecuencia urinaria, urgencia, disminución fuerza de la corriente y disuria.

La potencia sexual típicamente comienza a disminuir de 1 a 2 años después de la radiación y el análisis actuarial parece ser similar al proceso de envejecimiento natural. Además, algunos pacientes tienen una potencia comprometida como resultado de enfermedades concurrentes como la diabetes o la arteriosclerosis o como resultado de medicamentos tomados por condiciones comórbidas.⁹⁵

Terapia Quirúrgica

Principios generales

La prostatectomía radical abierta convencional inicia con una incisión baja en la línea media y la movilización del peritoneo. La disección de los ganglios linfáticos pélvicos (PLND) precede a la PR en pacientes con riesgo suficiente de afectación

ganglionar.⁹⁶ Las técnicas mínimamente invasivas reemplazan en gran medida a la prostatectomía abierta en la mayoría de los grandes centros de EE. UU. La prostatectomía radical laparoscópica (LRP) sigue los mismos principios oncológicos que la prostatectomía radical retropúbica (RRP) con PLND, cuando esté indicado, seguido de la extirpación de la próstata y las vesículas seminales.¹⁰⁰ La prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot (RARP) facilita al cirujano una mejor visualización del sitio quirúrgico y más movimientos naturales de la mano para controlar los instrumentos quirúrgicos. En un estudio comparativo usando datos de SEER, Hu informó una menor duración de estancia, menos complicaciones quirúrgicas y estenosis con RARP.⁹⁷ No obstante, hubo un aumento en la incontinencia, la disfunción eréctil y la necesidad de terapias adicionales contra el cáncer, como hormonas adyuvantes o radioterapia.

Enfermedad de órgano-confinado

Si la esperanza de vida es superior a 10 años, se supone que la RP es una alternativa conveniente si la enfermedad se confina clínicamente a la próstata (es decir, estadios I a II), aunque se tiene en cuenta la puntuación de Gleason y el nivel de PSA. , alrededor de la mitad (rango, 41% a 64%) de pacientes que se cree que tienen enfermedad limitada al órgano por evaluación clínica han confirmado esto mediante el examen patológico de la pieza quirúrgica,⁹⁸ y un tercio de los pacientes tratados primariamente con RP sufren cáncer adicional con terapia dirigida (es decir, radiación o terapia AD) dentro de los 5 años.⁹⁹

Complicaciones

El abordaje anatómico de la RP optimizó la hemostasia y la visualización durante la disección quirúrgica, lo que disminuyó la tasa de transfusión del 77% a aproximadamente el 16%.¹⁰⁰ La lesión rectal es poco común (~ 0,5%), y la casi totalidad de los pacientes no requieren derivación de la colostomía porque el cierre primario de un pequeño defecto puede ser suficiente. Además, el infarto de

miocardio (0,7%), la trombosis venosa profunda (0,8%) y la embolia pulmonar (1%) son poco comunes y menos del 0,5% de los pacientes fallecen en el período perioperatorio.¹⁰¹

Enfermedad localmente avanzada

Cirugía para el cáncer de próstata localmente avanzado

La cirugía es más difícil desde el punto de vista técnico. Entre los hombres con factores de riesgo muy alto, como PSA > 100 ng / ml, hidronefrosis o fijación de la pared lateral pélvica, la morbilidad perioperatoria fue mucho más alta.¹⁰² La preservación de los nervios no se puede lograr, lo que lleva a tasas más altas de impotencia e incontinencia urinaria. El 50% de los pacientes tendrán hallazgos que indiquen la necesidad de RT postoperatoria o terapia hormonal. En una serie multistitucional combinada de 1.366 pacientes con enfermedad de alto riesgo de ocho centros europeos, Briganti informó que solo 505 (37%) tenían enfermedad confinada a la muestra en RP.¹⁰³ La mitad de los pacientes recibió terapia hormonal adyuvante, RT o ambos siguiendo el RP.

Terapia de radiación

El adenocarcinoma de próstata localmente avanzado incluye tumores T3 o T4, clínicos y voluminosos T2c. En estos pacientes es poco probable que la enfermedad se elimine por completo quirúrgicamente, el tratamiento preferido es la radioterapia. El resultado clínico para estos pacientes con radiación sola es deficiente, más de la mitad de los pacientes desarrollaron metástasis clínicamente abiertas en diez años.¹⁰⁴

Deprivación de Andrógenos más Radiación.

La reducción de las concentraciones intracelulares de dihidrógeno testosterona

mediante el uso de AD puede inducir la regresión apoptótica de los cánceres de próstata sensibles a andrógenos.¹⁰⁵ La regresión apoptótica del cáncer de próstata sensible a andrógenos, en el contexto del cáncer de próstata localmente avanzado, podría ayudar a reducir el volumen del tumor primario (es decir, terapia citorreductora), lo que podría mejorar el control local y, por lo tanto, disminuir la enfermedad metastásica. También puede ser útil en la prevención primaria de la enfermedad metastásica si se usa en el entorno adyuvante.

Papel de la quimioterapia adyuvante

Dos ensayos aleatorizados han mostrado mejoras estadísticas en la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas metastásicas con la adición de quimioterapia basada en docetaxel.¹⁰⁶ La RTOG se embarcó en un ensayo aleatorizado (99-02) para pacientes con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo. Los pacientes se asignaron al azar a RT con AD a largo plazo en comparación con RT con AD a largo plazo con paclitaxel, estramustina y etopósido oral. El ensayo se cerró temprano debido a la toxicidad, en particular los eventos tromboembólicos aumentados a base de estramustina.¹⁰⁷

Enfermedad positiva del nodo linfático regional (pN +)

Los ganglios linfáticos regionales positivos (es decir, pélvicos) en pacientes con cáncer de próstata son un indicador pronóstico negativo. Aunque algunos autores han informado sobrevivientes significativos a largo plazo de cirugías agresivas o abordajes de radiación, la mayoría de estos pacientes desarrollarán enfermedad metastásica.¹⁰⁸

Radioterapia posoperatoria

Se administra en tres situaciones curativas: la presencia de factores de riesgo adversos después de la resección quirúrgica completa, la enfermedad subclínica

identificada únicamente por un PSA sérico postoperatorio elevado o la recurrencia del tumor clínicamente aparente en la fosa prostática.¹⁰⁹ Cuando hay un nivel de PSA detectable después cirugía o si hay evidencia clínica de enfermedad confinada a la fosa, el objetivo terapéutico cambia a uno de erradicación del cáncer residual o recurrente, y el tratamiento administrado bajo esta condición se conoce como terapia de rescate.¹¹⁰

Radioterapia adyuvante

La razón para la RT adyuvante se basa en la premisa de que la enfermedad residual en la fosa prostática es la principal causa de fracaso del tratamiento.¹¹¹

Varios factores se asocian con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad después de la prostatectomía. Estos incluyen PSA preoperatorio mayor, mayor puntaje de Gleason, un margen quirúrgico positivo, extensión del tumor a través de la cápsula prostática (es decir, EPE), SVI, y LNI pélvico. Tradicionalmente, EPE, SVI, o un margen quirúrgico positivo son los factores sobre los cuales se realiza una recomendación de RT adyuvante.¹¹²

Radioterapia de rescate (Recaída bioquímica).

La vida media del PSA en suero es de 3,1 días, por lo que el PSA debe ser indetectable ≥ 4 semanas después de una prostatectomía exitosa. La AUA define la recaída bioquímica como PSA ≥ 0.2 ng / mL con un valor posterior > 0.2 ng / mL.¹¹³ La recaída bioquímica debería impulsar una discusión exhaustiva de la terapia de rescate, aunque algunos sugieren que dos valores sucesivos $\geq 0,4$ ng / ml se correlacionan más con la progresión de la enfermedad clínicamente significativa. Es importante señalar que la eficacia de RT de salvamento es mayor cuando el PSA es el más bajo, y esto puede ayudar a informar la discusión.¹¹⁴

Técnicas de irradiación

Terapia primaria

Irradiación de haz externo

Inicialmente a la EBRT, se constituye una posición cómoda y reproducible (supina o prona) durante la simulación que permite que las imágenes radiológicas definan los volúmenes de tratamiento apropiados. Una posición prona y dispositivos de inmovilización reducen la variación en la posición diaria del paciente puede permitir una mayor preservación rectal, particularmente en pacientes con vesículas seminales grandes.¹¹⁵

Volúmenes de blancos clínicos

Precisar los volúmenes que requieren una dosis terapéutica adecuada de radiación es un paso fundamental en el proceso de planificación de RT. Los volúmenes de tratamiento, consisten en el tumor primario y sus extensiones clínicamente o radiográficamente evidentes (es decir, el volumen tumoral grueso [GTV]) y los tejidos regionales (p. Ej., Vesícula seminal, ganglios linfáticos) en riesgo de presentar invasión subclínica (es decir, CTV). El GTV es la próstata y cualquier extensión del tumor primario, según lo determinen los exámenes clínicos o radiológicos. El CTV incluye GTV y sitios regionales a los que se puede diseminar el tumor pero que están más allá de los límites de detección clínica (es decir, enfermedad subclínica). La determinación de CTV debe tener en cuenta los factores relacionados con el tumor pretratamiento correlacionados con los hallazgos histológicos de las experiencias quirúrgicas.¹¹⁶

Planificación de volúmenes objetivo

El volumen objetivo planeado (PTV) se determina agregando un margen al CTV

teniendo en cuenta el volumen objetivo interno y el movimiento del paciente, y los márgenes de campo se ajustan al PTV teniendo en cuenta la penumbra del haz RT y el efecto de acumulación de dosis. Estas variaciones pueden existir día a día (interfracción) y durante una sola fracción (intrafracción). El movimiento interno de próstata, vesículas seminales y tejidos circundantes (p. Ej., Vejiga, recto) a lo largo de la EBRT es un fenómeno bien reconocido que es una función de la vejiga y la distensión rectal y tiene particular importancia para el diseño y las consecuencias dosimétricas de una ajustado apretado distribución de dosis.¹¹⁷

Planificación y entrega del tratamiento

Se utilizan diversas disposiciones de haces de EBRT, las cuales incluyen (1) técnicas de 3DCRT de seis campos (oblicua anterior izquierda y derecha, oblicua posterior derecha e izquierda, lateral opuesta) y (2) técnicas de IMRT de cinco a nueve haces o métodos de IMRT basados en arco.¹¹⁸ Las computadoras modernas de planificación del tratamiento también permiten mostrar los DVH para visualizar gráficamente la dosis RT en tejidos diana (es decir, próstata) y no objetivo (p. Ej., Vejiga, recto), y se pueden derivar planes de tratamiento "idealizados" mediante el análisis de DVH y optimización computarizada del haz . El proyecto QUANTEC ha proporcionado parámetros DVH que sirven como guías para la planificación del tratamiento para limitar la toxicidad rectal y de la vejiga o la disfunción eréctil.

Irradiación Postoperatoria

Técnica de tratamiento

La RT adyuvante inicia de dos a cuatro meses después de la cirugía cuando mejora el control urinario, y hay curación de heridas sin extravasaciones urinarias o estenosis anastomótica. Las recomendaciones basadas en la evidencia para la evaluación previa a la RT no están disponibles, pero es prudente obtener un nivel

de PSA sérico para asegurar que sea <0.2 ng / ml. La RT ganglionar pélvica se puede utilizar en la configuración positiva de ganglio, pero la serie reciente y los ensayos clínicos definieron el CTV como fosa prostática, y este es el estándar actual.¹¹⁹ LA TC de simulación en posición supina a un espaciamiento de adquisición de ≤ 0.3 cm con un protocolo para asegurar que la vejiga esté cómodamente llena y se evacuen los intestinos. El contraste de la vejiga puede facilitar la identificación de la anastomosis vesicouretral (VUA), y la uretrografía retrógrada puede ayudar localización del diafragma urogenital.¹²⁰

2.3 Definición de Términos Básicos

Cáncer de próstata: Se denomina cáncer de próstata al que se desarrolla en uno de los órganos glandulares del sistema reproductor masculino llamado próstata. El cáncer se produce cuando algunas células prostáticas mutan y comienzan a multiplicarse descontroladamente. Estas también podrían propagarse desde la próstata a otras partes del cuerpo, especialmente los huesos y los ganglios linfáticos originando una metástasis. Esta afección puede causar dolor, micción dificultosa, disfunción eréctil, entre otros síntomas..

El antígeno prostático específico (PSA): Es una sustancia proteica sintetizada por la próstata normal y cuya función es la disolución del coágulo seminal. Su producción depende de la presencia de andrógenos y del tamaño de la glándula prostática. Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata. Una pequeñísima parte de este PSA pasa a la circulación sanguínea y es precisamente este PSA que pasa a la sangre el que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata.

PSA nadir: Es el nivel más bajo del PSA tras la radioterapia. Un nadir predice una futura recidiva bioquímica y local (6), pero el nivel del nadir por sí mismo no es un indicador de remisión de la enfermedad o recidiva.

Neoplasia intraepitelial prostática: Algunos médicos creen que el cáncer de próstata procede de una lesión llamada neoplasia intraepitelial prostática (PIN). La PIN comienza a aparecer en los hombres a partir de los 20 años. Casi el 50% de

los hombres que tienen PIN alcanzan los 50 años. En esta situación hay cambios de apariencia microscópica (tamaño, superficie, etc.) de las células de la glándula prostática. Estos cambios son clasificados como de bajo grado, lo que significa que se parecen bastante a las células normales, o de alto grado, lo que significa que son células muy alteradas y diferentes de las células normales.

Escala de Gleason: Es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano.

Andrógenos: Son hormonas sexuales masculinas y corresponden a la testosterona, la androsterona y la androstenediona. Los andrógenos son hormonas esteroideas del ciclopentanoperhidrofenantreno, cuya función principal es estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. Los andrógenos, básicamente la testosterona, son segregados por los testículos, pero también por los ovarios en la mujer (androstenediona) y por la corteza suprarrenal de las glándulas suprarrenales (principalmente dihidroepiandrosterona).

Radioterapia: La radioterapia es otro pilar del tratamiento oncológico. Este tipo de tratamiento usa partículas u ondas de alta energía como haces de electrones para dañar el ADN de las células neoplásicas, evitando así su replicación, lo que evita la proliferación del tumor. Es un tipo de tratamiento netamente loco regional.

Gray (Gy): es la unidad del sistema Internacional de medición para la dosis de energía absorbida, reemplazo al rad (dosis de radiación absorbida) y la que más comúnmente se usa en la actualidad. Un Gray es igual a 100 rads.

Supervivencia libre de enfermedad: Representa el tiempo que transcurre después de finalizado el tratamiento en el que no se detecta ningún indicio de la enfermedad oncológica. Estos pacientes se controlan por marcadores tumorales, por imágenes o clínicamente; eeste término suele usarse en el contexto de investigaciones científicas.

Recaída de enfermedad: Este término hace referencia a la reaparición de la neoplasia después de un periodo en que la enfermedad oncológica no era detectable. Recurrencia local hace referencia a que la recaída ha aparecido en la

misma área en la que se ubicaba el cáncer originalmente. Recurrencia regional o locorregional hace referencia a la aparición de la neoplasia a nivel de los ganglios linfáticos o tejidos cercano al sitio original de la neoplasia. Recurrencia a distancia se refiere al cáncer que ha vuelto aparecer en otra parte del cuerpo.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Esta investigación es un estudio descriptivo retrospectivo por lo que se puede exceptuar la formulación de una hipótesis.

3.2. Variables del estudio

3.2.1 Variable independiente:

Nivel de PSA (Antígeno prostático específico)

Gleason

Estadíaje

Grupo de Riesgo

Características Adversas post Prostatectomía.

Dosis RTE

Tiempo de duplicación de PSA

PSA Nadir.

3.2.2 Variable dependiente:

Tasa de Sobrevida global

Supervivencia libre de enfermedad

Tasa de recaída de la enfermedad

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Nivel de PSA	Sustancia producida por las células en la glándula prostática (células normales y cancerosas)	Cuantitativa	Nanogramos por mililitro de sangre. (ng/mL)	Razón	Bajo Intermedio Alto	< 10 10-20 > 20	Historia clínica
Gleason	Es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata.	Cuantitativo	Grados de diferenciación histológica.	Ordinal	Bajo Intermedio Alto	2 - 6 =7 8 -10	Historia clínica
Estadaje	Es la clasificación de la extensión y gravedad de una enfermedad cancerosa.	Cuantitativa	Extensión tumoral.	Ordinal	I IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC IVA IVB		Historia Clínica
Grupo de Riesgo	Se fundamentan en un número limitado de variables clínicas que permiten la categorización de los pacientes por su probabilidad de recurrencia. D'Amico describió uno de los grupos de riesgo más utilizados.	Cualitativa		Ordinal	Bajo Intermedio Alto	cT1-T2a, Gleason < 6 y PSA < 10 ng/ml cT2b o Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml cT2c-T4, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml	Historia Clínica
Características adversas post Prostatectomía	Incluyen: margen (s) positivo (s), invasión de vesículas seminales, extensión extracapsular o PSA detectable. Ganglio positivo.	Cualitativa		Nominal			Historia Clínica
Dosis de RTE	Diferentes estudios han demostrado que la escalada de dosis comporta un importante beneficio clínico	Cualitativa	Gray	Nominal	GP+VVSS+PT: GP+VVSS+PT: VVSS+PT: VVSS+PT: PT: PT:	45-46Gy 50Gy 54-60Gy 60-66Gy 70-75Gy 76Gy	Historia Clínica

	en el control de la enfermedad en los tres grupos de riesgo				PT:	77-80Gy	
Tiempo de Duplicación de PSA	Son las variaciones de PSA a lo largo del tiempo. Indica el tiempo que transcurre para que el PSA doble su valor.	Cuantitativa	Nanogramos por mililitro de sangre. (ng/mL)	Razón			Historia Clínica
PSA Nadir	El nadir del PSA es el nivel mas bajo del PSA tras la radioterapia	Cuantitativa	Nanogramos por mililitro de sangre. (ng/mL)	Razón	Post Prostatectomía. Post Radioterapia	PSA sérico inicial $\geq 0,2$ ng / ml PSA de 2 ng / ml o más por encima del nadir	Historia Clínica
Tasa de sobrevida global	Número de pacientes vivos al término del periodo de observación, con enfermedad o sin ella.	Cuantitativa	Número de pacientes vivos.	Discreta	1 al 100		Historia clínica
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo de la enfermedad.	Cuantitativa	Número de años sin enfermedad	Discreta	1 al 100		Historia clínica
Tasa de recaída de la enfermedad	Número de pacientes vivos que al término del periodo de observación presentan signos de aparición de la enfermedad.	Cuantitativa	Número de pacientes con signos de recaída de enfermedad	Discreta	Recaída locorregional Recaída a distancia		Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El diseño metodológico del estudio es descriptivo–observacional, retrospectivo y de corte transversal basado en la revisión de historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata que han recibido Radioterapia Externa conformacional 3D en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo comprendido del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2015.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que han recibido atención en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que han recibido tratamiento con Radioterapia Externa Conformacional 3D en el Departamento de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero 2013 a diciembre 2015.

Tamaño de la población de estudio

Tamaño de la población son las pacientes que han ingresado al Departamento de Radioterapia con diagnóstico de Cáncer de próstata para recibir tratamiento con Radioterapia externa conformacional 3D, se trabajara con la población total de pacientes desde enero 2013 a diciembre 2015.

Muestreo o selección de la muestra

Se trabajara con la población total de pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia externa conformacional 3D desde enero 2013 a diciembre del 2015 y que cumplen los criterios de inclusión.

Criterios de selección:

Criterio de Inclusión

- Paciente con diagnóstico de cáncer de prostata y tratamiento de Radioterapia externa conformacional 3D fraccionamiento estándar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Historia clínica que cuente con datos necesarios (seguimiento con controles de PSA, tasa de Sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad, tasa de recaída de la enfermedad).

Criterio de Exclusión

- Paciente con diagnóstico de cáncer de próstata con tratamiento de Radioterapia externa conformacional 3D hiperfraccionada o hipofraccionada.
- Paciente con diagnóstico de cáncer de próstata con tratamiento de Radioterapia externa conformacional 3d incompleta.
- Historia clínica con datos incompletos.

4.3 Procedimientos de recolección de datos

El instrumento que nos permitirá registrar y recolectar los datos consignados de la Historia Clínica, cuyo tratamiento con Radioterapia Hipofraccionada fue recibido en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y que cumplan con los criterios de inclusión considerados, será una Hoja de Registros (Ver Anexo N° 02).

Para la determinación de los resultados el mencionado instrumento presentará la siguiente estructura: presentación, instrucciones, datos generales (número de

ficha, nº de historia clínica, fecha y hora del llenado y nombre del registrador de datos), tasa de Sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad, tasa de recaída de la enfermedad, toxicidad aguda y tardía; en los ítems mencionados se solicitarán datos específicos que permitan cumplir con los objetivos del presente trabajo de investigación.

Para el acceso de la Historia Clínica de la paciente se realizarán los trámites administrativos correspondientes con las áreas necesarias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) con el fin de obtener la autorización para la ejecución del estudio.

Luego de obtener el permiso y realizar las coordinaciones respectivas, se visitará constantemente en Departamento de Radioterapia durante el periodo de estudio, para realizar el vaciado de los registros de la Historia Clínica hacia la Hoja de Registros correspondiente.

Las fechas y horarios de recojo de información aún no estará definido ya que dependerá de la disponibilidad del investigador, así como del personal administrativo y de salud que permitan el acceso a la Historia clínica.

La hoja de registros será llenada únicamente por el investigador de acuerdo a los ítems solicitados, permitiendo así supervisor el control de calidad del llenado del instrumento, lo que garantiza que no exista falseamiento.

MÉTODO Y TÉCNICA

Método: Observacional

Técnica: Revisión Documental (Revisión de Historias Clínicas)

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis, estos datos serán introducidos en una base de datos en el programa SPSS. La descripción de los datos cualitativos: frecuencias absolutas y porcentajes; y los datos cuantitativos, serán analizados por el programa.

La información obtenida será sintetizada en el programa Power Point para la Presentación Final.

4.5 Aspectos éticos

La tesis que se postula cumplirá con los principios éticos de toda investigación, solicitando la autorización previa a la institución respectiva, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, así como también al jefe de departamento y personal de salud del servicio correspondiente. Los aspectos éticos respecto a los pacientes se contemplaran de la siguiente manera:

Se considera que no existirá ningún riesgo durante la realización de la investigación, puesto que consiste en la recolección de información a partir de historias clínicas, por lo cual no se interferirá con el proceso de atención de los pacientes. Respetando así el principio ético de la no maleficencia.

Por ser un estudio descriptivo, no se considera consentimiento informado, aun así se asegurará la confidencialidad de los datos obtenidos de cada paciente, esto se garantizará con el anonimato de los datos personales. Por ello, en esta investigación no se proporciona información al respecto.

CAPITULO V: CRONOGRAMA

Mes 2017-2018	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Presentación proyecto investigación	X											
Investigación bibliográfica	X	X										
Solicitud de historia clínica		X	X									
Recolección de información en historias			X	X	X							
Procedimiento					X	X	X					
Registro de información en ficha							X	X	X			
Análisis de la información									X	X		
Revisión de resultados											X	
Elaboración de informe final												X
Presentación de trabajo de investigación												X

CAPITULO VI: BIBLIOGRAFÍA

1. Landmann C, Hunig R. Prostatic specific antigen as an indicator of response to radiotherapy in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Nov;17(5):1073-6.
2. Ronald D. Ennis, M.D., Diana B. Fischer, Ph.D, et al: Early Prostate Specific Antigen (PSA) Response Predicts PSA Nadir in Patients With Prostate Cancer Treated With External Beam Radiation. *Radiation Oncology Zinvestzgati ons* 3:179-184 (1995).
3. Guna K. Zagar, M.D., Alan Pollack, M.D., et al: Prostate cancer and radiation therapy the message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Aug 30;33(1):23-35.
4. Zagars GK , Pollack A , et al: Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 1997 Apr 1;79(7):1370-80.
5. Pisansky TM, Kahn MJ, Rasp GM, et al: A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 79:337-344, 1997
6. Preston DM 1 , Bauer JJ et al: Prostate-specific antigen to predict outcome of external beam radiation for prostate cancer: Walter Reed Army Medical Center experience, 1988-1995. *Urology.* 1999 Jan;53(1):131-8.
7. Kupelian PA 1 , Buchsbaum JC , Elshaikh MA , et al: Improvement in relapse-free survival throughout the PSA era in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy: year of treatment an independent predictor of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):629-34.
8. Michael E Ray, et al: PSA Nadir Predicts Biochemical and Distant Failures After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer: A Multi-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 64 (4), 1140-1150 2006 Mar 15
9. Yolanda D Tseng , Ming-Hui Chen et all: Posttreatment Prostate Specific Antigen Nadir Predicts Prostate Cancer Specific and All Cause Mortality. *J Urol,* 187 (6), 2068-2073 Jun 2012.

10. Fady B Geara, Muhammad Bulbul et al: Nadir PSA Is a Strong Predictor of Treatment Outcome in Intermediate and High Risk Localized Prostate Cancer Patients Treated by Definitive External Beam Radiotherapy and Androgen Deprivation. *Radiat Oncol*, 12 (1), 149 2017 Sep 7
11. Ferlay, J., y col. Incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo: fuentes, métodos y patrones principales en GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer Statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 65:5–29, 2015.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
14. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995 Dec;80(12):3494-500.
15. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016 p. 78-82.
16. Isaacs JT: Hormonal balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem Suppl* 16H:107–108, 1992.
17. Armenian HK, et al: Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. A prospective and retrospective study. *Lancet* 2(7873):115–117, 1974.
18. Stemmermann GN, et al: A prospective comparison of prostate cancer at autopsy and as a clinical event: The Hawaii Japanese experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1(3):189–193, 1992.
19. Bratt O, et al: Hereditary prostate cancer: Clinical characteristics and survival. *J Urol* 167(6):2423–2426, 2002.
20. Giovannucci E, et al: Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 121(7):1571–1578, 2007.
21. Le Marchand L, et al: Animal fat consumption and prostate cancer: A prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 5(3):276–282, 1994.

22. Hanchette CL, Schwartz GG: Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70(12):2861–2869, 1992.
23. Calle EE, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348(17):1625–1638, 2003.
24. Bostwick D: High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* 75:1823, 1995.
25. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A: Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 29(2):117–134, 1996.
26. Sakr WA, et al: Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 30(2):138–144, 1996.
27. Gerber GS, et al: Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA* 269(1):61–64, 1993.
28. Carroll P, et al: Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2013 Revision of 2009 Update, 2009.
29. Rouviere H: *Anatomy of the human lymphatic system*, Ann Arbor, MI, 1938, Edwards Brothers, Inc.
30. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K: The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 24(3):114–118, 1994.
31. Gleason D: Histologic grading of prostatic carcinoma. In Bostwick D, editor: *Pathology of the prostate*, New York, 1990, Churchill Livingstone, p 83.
32. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 23(3):273–279, 1992.
33. AJCC: Prostate cancer. In Edge SB, et al, editors: *AJCC cancer staging manual*, New York, 2018, Springer-Verlag.
34. Shi XB, et al: The oncogenic potential of a prostate cancer-derived androgen receptor mutant. *Prostate* 67(6):591–602, 2007.
35. Tomlins SA, et al: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription
36. Trapasso JG, et al: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 152(5 Pt

2):1821–1825, 1994.

37. Partin AW, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58(6):843–848,2001.

38. Bostwick DG, et al: Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies. *Urology* 48(1):47–57, 1996.

39. Epstein JI, et al: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 150(1):135–141, 1993.

40. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71(11):3582– 3593, 1993.

41. Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 152(5 Pt 2): 1837–1842, 1994.

42. Baccala A, Jr, et al: Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: Multiinstitutional study of 6740 patients. *Urology* 69(3):536–540, 2007.

43. Stone NN, Stock RG, Unger P: Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 154(4):1392–1396, 1995.

44. Pilepich MV, et al: Prognostic factors in carcinoma of the prostate—analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(3):339–349, 1987.

45. Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P: Does age influence the behavior of localized prostate cancer? *BJU Int* 87(7):629–637, 2001.

46. Mettlin C, et al: Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 74(5):1615–1620, 1994.

47. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG: Prognostic factors in prostate cancer. Analysis of 874 patients treated with radiation therapy. *Cancer* 72(5):1709–1725, 1993.

48. Tewari A, et al: Positive surgical margin and perioperative complication rates of

primary surgical treatments for prostate cancer: A systematic review and meta analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 62(1):1–15, 2012.

49. Boorjian SA, et al: The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 183(3):1003–1009, 2010.

50. Boorjian SA, et al: Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 178(3 Pt 1):864–870, discussion 870-1, 2007.

51. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC: Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: Analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 79(7):1370–1380, 1997.

52. Landmann C, Hunig R: Prostatic specific antigen as an indicator of response to radiotherapy in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17(5):1073–1076, 1989.

53. Han M, et al: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 28(3):555–565, 2001.

54. Pisansky TM, Kahn MJ, Bostwick DG: An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 79(11):2154–2161, 1997.

55. Pisansky TM, et al: A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 79(2):337–344, 1997.

56. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC: Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: Analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 79(7):1370–1380, 1997.

57. D'Amico AV, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11):969–974, 1998.

48. Fall K, et al: Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 99(7):526–532, 2007.

59. Alcantara P, et al: Prostate-specific antigen nadir within 12 months of prostate cancer radiotherapy predicts metastasis and death. *Cancer* 109(1):41–47, 2007.
60. Zelefsky MJ, et al: Postradiotherapy 2-year prostate-specific antigen nadir as a predictor of long-term prostate cancer mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(5):1350–1356, 2009.
61. Amling CL, et al: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J Urol* 165(4):1146–1151, 2001.
62. Cookson MS, et al: Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 177(2):540–545, 2007.
63. Kuban DA, Thames HD, Levy LB: PSA after radiation for prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 18(5):595–604, discussion 605, 2004.
64. Critz FA, et al: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 163(4):1085–1089, 2000.
65. Roach M, 3rd, et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(4):965–974, 358, 2006.
66. D'Amico AV, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11):969–974, 1998.
67. Moul JW, et al: Acute urinary retention associated with prostatic carcinoma. *J Urol* 141(6):1375–1377, 1989.
68. Mistry K, Cable G: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 16(2):95–101, 2003.
69. Mettlin C, et al: The results of a five-year early prostate cancer detection

- intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 77(1):150–159, 1996.
70. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G: Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology* 40(4):346–350, 1992.
71. Rifkin MD, et al: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 323(10):621–626, 1990.
72. Chybowski FM, et al: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145(2):313–318, 1991.
73. Sanz G, et al: Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: Utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 84(9):1028–1031, 1999.
74. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106-117.
75. Lilja H, et al: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 37(9):1618–1625, 1991.
76. Chodak GW, et al: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330(4):242–248, 1994.
78. Lowe BA, Listrom MB: Incidental carcinoma of the prostate: An analysis of the predictors of progression. *J Urol* 140(6):1340–1344, 1988.
79. Epstein JI, et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271(5):368–374, 1994.
80. Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: For whom? *J Clin Oncol* 23(32):8165–8169, 2005.
81. Pound CR, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281(17):1591–1597, 1999.
82. D'Amico AV, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized

- prostate cancer. *JAMA* 280(11):969–974, 1998.
83. Green SB, Byar DP: Using observational data from registries to compare treatments: The fallacy of omnimetrics. *Stat Med* 3(4):361–373, 1984.
84. Smit WG, et al: Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(1):23–29, 1990.
85. Smit WG, et al: Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(1):23–29, 1990.
86. Perez CA, et al: Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr* 7:85–94, 1988.
87. Shipley WU, et al: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 281(17):1598–1604, 1999.
88. Kuban DA, et al: Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(4):915–928, 2003.
89. Dearnaley DP, et al: Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: Long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet*, 2014.
90. Cahlon O, et al: Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: Toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(2):330–337, 2008.
91. Dearnaley DP, et al: Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: Long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet*, 2014.
92. Collins CD, Lloyd-Davies RW, Swan AV: Radical external beam radiotherapy for localised carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 3(3):127–132, 1991.
93. Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(5):1095–1101, 1999.

94. Zelefsky MJ, et al: Incidence of late rectal and urinary toxicities after threedimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(4):1124–1129, 2008.
95. Abdel-Wahab M, I., Reis M, Hamilton K: Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer—a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(1):58–68, 2008.
96. Partin AW, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58(6):843–848, 2001.
97. Hu JC, et al: Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 302(14):1557–1564, 2009.
98. Han M, et al: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 28(3):555–565, 2001
99. Lu-Yao GL, et al: Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 88(3–4):166–173, 1996.
100. Zincke H, et al: Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 12(11):2254–2263, 1994.
101. Andriole GL, et al: Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 152(5 Pt 2):1858–1860, 1994.
102. Loeb S, et al: Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 69(6):1170–1175, 2007.
103. Briganti A, et al: Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 61(3):584–592, 2012.
104. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG: Prognostic factors in prostate cancer. Analysis of 874 patients treated with radiation therapy. *Cancer* 72(5):1709–1725, 1993.
105. Griffiths K, et al: Hormonal treatment of advanced disease: Some newer aspects. *Semin Oncol* 21(5):672–687, 1994.

106. Tannock IF, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15):1502–1512, 2004.
107. Rosenthal SA, et al: Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus longterm androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: Preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(3):672–678, 2009.
108. Gervasi LA, et al: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 142(2 Pt 1):332–336, 1989.
109. Kattan MW, et al: Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 115(5):1005–1010, 2009.
110. Valicenti RK, et al: Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(5):822–828, 2013.
111. Connolly JA, et al: Accelerated tumor proliferation rates in locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 158:515–518, 1997.
112. Thompson RH, et al: Is the GPSM scoring algorithm for patients with prostate cancer valid in the contemporary era? *J Urol* 178(2):459–463, 2007.
113. Cookson MS, et al: Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: The American Urological Association prostate guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 177(2):540–545, 2007.
114. Stephenson AJ, et al: Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 24(24):3973–3978, 2006.
115. Zelefsky MJ, et al: The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(1):13–19, 1997.

116. J. R. Pastor Peidro, et al: Manual práctico de oncología radioterápica cáncer de próstata. Cap. Cancer de próstata. Pag. 394
117. Ten Haken RK, et al: Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(6):1317–1324, 1991.
118. Kuban DA, Dong L: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 5(3):197–202, 2004.
119. Wiegel T, et al: Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27(18):2924–2930, 2009.
120. Malone S, et al: Effects of urethrography on prostate position: Considerations for radiotherapy treatment planning of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(1):89–93, 2000

CAPITULO VII: ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipotesis General	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Recurrencia bioquímica posradioterapia en cáncer de próstata en el hospital Edgardo Rebagliati Martins 2013-2015	¿Cuáles son los factores de riesgo de recurrencia bioquímica post radioterapia en cáncer de próstata en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2013-2015?	Describir los factores de riesgo de recurrencia bioquímica post radioterapia en el cáncer de próstata en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2013-2015.		Descriptivo – observacional, retrospectivo y de corte transversal basado en revisión de historias clínicas	Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que han recibido tratamiento con Radioterapia Externa Conformacional 3D en el Departamento de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero 2013 a diciembre 2015. Base de datos en el programa SPSS	Hoja de registro de datos.
	¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el	Determinar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013 a 2015.		Análisis descriptivo de la supervivencia global mediante porcentajes.		

	2013-2015?					
	¿Cuál es la tasa de Recaída de los pacientes con cáncer de prostata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013 a 2015?	Determinar la Tasa de Recaída de los pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013 a 2015.		Análisis descriptivo de la tasa de recaída mediante porcentajes, y cuadros comparativos según edad		
	¿Cuál es la Sobrevida libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de prostata que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013 a 2015?	Determinar la Sobrevida libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con Radioterapia Externa 3D conformacional en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2013 a 2015		Análisis descriptivo de la sobrevida libre de enfermedad a través de promedio.		

Anexo 2. Instrumento

I. DATOS GENERALES			
FICHA N°			
H.C. N°			
EDAD		Años	
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO			
I. DIAGNOSTICO			
ESTADIO CLINICO			
ANATOMIA PATOLOGICA			
GLEASON			
III. TRATAMIENTO ONCOLOGICO			
TIPO DE CIRUGIA			
TIPO DE HORMONOTERAPIA		N° CURSOS	
TIPO DE RADIOTERAPIA		VOLUMEN A TRATAR	
		DOSIS	
		N° FRACCIONES	
IV. DATOS EPIDEMIOLOGICOS			
SOBREVIDA GLOBAL	A LOS 3 AÑOS:		
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD			
TIPO DE RECAIDA	LOCOREGIONAL:		
	DISTANCIA:		
V. TOXICIDAD			
TOXICIDAD AGUDA			
GRADO DE TOXICIDAD AGUDA			
TOXICIDAD CRONICA			