



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

TOXICIDAD CRÓNICA POSRADIOTERAPIA EN CÁNCER DE  
PRÓSTATA  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2014-  
2016

PRESENTADO POR  
LUIS ALBERTO NEYRA CARLIN

ASESOR  
DORIS MEDINA ESCOBAR

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

LIMA – PERÚ  
2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**TOXICIDAD CRÓNICA POSRADIOTERAPIA EN CÁNCER  
DE PRÓSTATA  
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS  
2014-2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR**

**LUIS ALBERTO NEYRA CARLIN**

**ASESORA  
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

## ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción de la situación problemática	01
1.2 Formulación del problema	02
1.3 Objetivos	02
1.3.1 Objetivo general	02
1.3.2 Objetivos específicos	02
1.4 Justificación	03
1.4.1 Importancia	03
1.4.2 Viabilidad	04
1.5 Limitaciones	05
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	06
2.2 Bases teóricas	13
2.3 Definición de términos básicos	29
<b>CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	33
3.2 Variables y su operacionalización	33
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Diseño metodológico	36
4.2 Diseño muestral	36
4.3 Procedimiento de recolección de datos	38
4.4 Procesamiento y análisis de datos	38
4.5 Aspectos éticos	38
<b>CRONOGRAMA</b>	39
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	40
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la realidad problemática

La glándula prostática es una estructura compuesta por tejido fibroso, glandular y muscular, localizado en la pelvis y forma parte del órgano reproductor masculino cuya función principal es contribuir en 30% con la formación del líquido seminal.<sup>1</sup> Presenta enfermedades de distinta naturaleza, para fines prácticos se distinguen en aquellas de origen benigno y las neoplásicas, entre la que destaca, por su alta frecuencia, el adenocarcinoma de próstata, es una patología tan compleja que se subdivide en tres y cinco grupos para la escuela europea y americana de cáncer, respectivamente.

Adenocarcinoma de próstata es el tipo histológico más frecuente de esta neoplasia, representa entre el 90–95% de todos los casos, es más frecuente el de tipo acinar.<sup>2</sup>

La Organización Mundial de la Salud refiere que en el año 2010 <sup>2</sup> se encontró una incidencia de 1 094 916 nuevos casos con una mortalidad de 307 481. En Europa, se calculó una incidencia de 419 915 nuevos casos al año con una mortalidad de 101 419.<sup>3</sup> En España, la tasa de incidencia bruta de cáncer de próstata es 77,2 x 100 000 habitantes, la tercera causa de muerte por cáncer en varones después del cáncer de pulmón y la patología colorrectal.<sup>2</sup> En EE. UU. el cáncer de próstata es el segundo más común para el sexo masculino. El año 2016, la Sociedad Americana Contra el Cáncer estima que, en los Estados Unidos se diagnosticarán alrededor de 180 890 casos nuevos de cáncer de próstata y se reportarán 26 120 muertes a causa de ese mal.<sup>4</sup> En Suramérica se considera la primera causa en el varón; es la segunda luego del cáncer de pulmón con una incidencia de 114 701 y una mortalidad

de 34 386 pacientes al año.<sup>4</sup> En el 2013, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó 575 nuevos casos.<sup>5</sup>

Aproximadamente, uno de cada siete hombres será diagnosticado con cáncer de próstata en el transcurso de su vida, 6 de cada 10 casos se diagnostican en 65 años o más y es muy rara su presentación antes de los 40. La edad se considera como principal factor de riesgo y el promedio de diagnóstico es 66 años.<sup>5</sup>

Entre los factores de riesgo ya establecidos encontramos la raza, la geografía, antecedentes familiares y cambios genéticos. En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins no se cuenta con información al respecto, es por ello que se realiza este trabajo de investigación.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Conocer la toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-2016

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Identificar las complicaciones crónicas gastrointestinales en pacientes con cáncer de próstata a los 3 meses de haber culminado el tratamiento con radioterapia externa 3D.
- Determinar las complicaciones crónicas genitourinarias en pacientes con cáncer de próstata a los 3 meses de haber culminado el tratamiento con radioterapia externa 3D.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1. Importancia**

El cáncer de próstata es una de las patologías oncológicas más frecuentes en la población masculina. Está demostrado que el uso de la radioterapia para el tratamiento curativo y control de dicha enfermedad, el efecto de la radioterapia no es solo positivo, sino que también genera ciertas complicaciones a corto y largo plazo.

Es por ello que en el servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins el cáncer de próstata genera una alta demanda de tratamientos y a la vez de consultas externas no solo para evaluaciones periódicas durante el tiempo de tratamiento, sino para controles posteriores dadas las complicaciones que la radioterapia pueda traer. El tratamiento de estas complicaciones generan un aumento en el tiempo de los cupos de las citas por consultorio externo de radioterapia para todos los pacientes que necesiten controles o primeras consultas por esta especialidad; asimismo, un aumento en el costo de la atención que genera mayor uso de recursos para los pacientes, sus familiares, empresas aseguradoras de

salud e incluso al mismo estado peruano (dependiendo de quién sea el que financie el tratamiento y controles de estas complicaciones).

Estas son las razones por las que el presente estudio trata de conocer cuáles son las complicaciones más comunes, luego del tratamiento de radioterapia externa permitiendo al personal del servicio de radioterapia tener un mejor conocimiento de estas complicaciones de esta forma se realizará una oportuna identificación y correcto manejo.

Los beneficiarios principales serán aquellos pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa, tendrán un mejor manejo y control de sus complicaciones y un impacto en su calidad de vida y la de su familia.

Al tener mejor conocimiento de estas complicaciones, se identificarán prematuramente y tratarán a tiempo, esto generará un menor costo en la atención y manejo de las complicaciones, de esta forma será beneficiado económicamente quien subsidie el tratamiento, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es el Estado peruano, ya que los pacientes asegurados en ESSALUD presentan cobertura total por el tratamiento de cáncer de próstata.

#### **1.4.2. Viabilidad**

El estudio planteado para evaluar los resultados de toxicidad crónica de la radioterapia en el cáncer de próstata es viable, puesto que se dispondrá de un tiempo suficiente (periodo de un año) para poder recolectar información de las



historias clínicas, además el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins cuenta con un personal dedicado solo al archivo y búsqueda de historias clínicas, el presente estudio es políticamente factible, sin generar problemas éticos ya que la identidad de cada paciente será reservada; existe experiencia en este tipo de estudios retrospectivos que se basan en la recolección de datos de las historias clínicas. Solo se necesitará la de los controles realizados por los médicos tratantes durante su evolución por medio de las historias clínicas por lo que el costo del estudio es accesible.

### **1.5 Limitaciones**

Este trabajo de investigación va a realizarse en Perú, provincia de Lima Metropolitana, distrito de Jesús María, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2014–2016. En este trabajo se abordará un tema de medicina, de la especialidad de radioterapia, del contenido de toxicidad crónica postratamiento, específicamente en cáncer de próstata.

Una de las limitaciones puede ser los medios para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento de radioterapia por cáncer de próstata en el periodo 2014 al 2016.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En el año 2011, Sergio Faria *et al.*, usando un diseño de estudio prospectivo con 82 pacientes de cáncer de próstata riesgo intermedio, se les brindó tratamiento con radioterapia externa en tres dimensiones con una dosis de 66Gy en 22 fracciones sin tratamiento hormonal con una media de seguimiento de 51 meses solo presentaron toxicidad genitourinaria y gastrointestinal en grado II y III 7% y 2% respectivamente al final del estudio. Además, ningún paciente presentó toxicidad crónica genitourinaria o gastrointestinal grado 4 o 5.<sup>9</sup>

En el año 2010, Giorgio Arcangeli, M.D. *et al.*, usando un estudio prospectivo rdbdomizado fase III con 168 participantes, comparó el tratamiento de radioterapia externa convencional versus un tratamiento hipofraccionado en pacientes con cáncer de próstata alto riesgo con una media de seguimiento entre 32 a 35 meses para el hipofraccionamiento y el tratamiento convencional respectivamente encontrando no diferencia de toxicidad tardía en ambos grupos. Siendo de 17% y 16% a nivel gastrointestinal y de 14% y 11% a nivel genitourinario para los tratamientos hipofraccionados y convencionales respectivamente.<sup>10</sup>

En Mayo del 2013, Richard K. Valicenti, M.D., MBA *et al.*, utilizando una revisión sistemática de la literatura desde 1990 hasta 2012 en base a 294 artículos sobre radioterapia adyuvante vs radioterapia de salvataje en cáncer de próstata. Se encontró toxicidades tardías en radioterapia adyuvante a nivel genitourinario de 2% - 22% para los grados I – II y 0% - 10,6% para los grados III – IV; a nivel

gastrointestinal de 1% - 12,7% para los grados I – II y 0% - 6,7% para los grados III – IV. En radioterapia de rescate se reportó toxicidades tardías a nivel genitourinario de 1% - 49% para los grados I – II y 0% - 6% para los grados III – IV; a nivel gastrointestinal de 0% - 66% para los grados I – II y 0% - 18% para los grados III – IV.<sup>11</sup>

En Agosto del 2011, Barbara Longobardi *et al.*, realizó un estudio retrospectivo con 178 pacientes tratados durante el periodo de Marzo 2005 hasta Abril 2009 con Tomoterapia a nivel de toda la pelvis con intención radical o pos tratamiento quirúrgico, con una dosis de 51,8 Gy en 28 fracciones a los ganglios pélvicos y a su vez 65.5 Gy – 74.2 Gy a la próstata o lecho prostático. Los resultados fueron que solo el 8,4% de pacientes presentaron toxicidad rectal grado II y ninguno presentó grado III.<sup>12</sup>

En 2010, Aquila N. Viswanathan, M.D. *et al.*, mencionan que en un estudio mult institucional rdbomizado de 669 pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa 3D no hay diferencia significativa en usar 68 Gy versus 78 Gy con respecto a la toxicidad crónica genitourinaria. Este estudio se realizó con una media de seguimiento de 7 años, con una incidencia de toxicidad genitourinaria grado II del 40% para el primer brazo, versus un 41% para el segundo y una toxicidad genitourinaria grado III del 13% y 12% respectivamente.<sup>13</sup>

En 2012, Gilles Crehang, Celine Mirjolet, *et al.*, publicaron un estudio retrospectivo evaluando entre el 2001 al 2007 a 165 pacientes con cáncer de próstata tratados con

radioterapia externa técnica IMRT. La dosis media prescrita fue de 78 Gy. En el grupo A (n=87) se les prescribió un PTV de 5 mm y para el grupo B (n=87) un PTV de 10 mm. La evaluación de toxicidad crónica fue en base a Criterios de terminología común de eventos adversos, versión 3.0 del Instituto nacional de Cáncer – USA. Se encontró toxicidad crónica genitourinaria grado II de 7% para el grupo A y de 6,6% para el grupo B, a nivel gastrointestinal una toxicidad crónica grado II 1,2% y 2,6% respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 38,3 meses.<sup>14</sup>

En Julio del 2012, Richard Khor, MBBS *et al.* realizaron una investigación clínica del 2001 al 2006 de 344 pacientes cáncer de próstata intermedio y alto riesgo, algunos tratados solo con radioterapia externa y otros con radioterapia externa más un refuerzo con braquiterapia de alta tasa. Los pacientes recibieron radioterapia externa más braquiterapia con una dosis de 46 Gy en 23 fracciones de forma externa más un refuerzo en braquiterapia de alta tasa de 19,5 Gy en 3 fracciones, mientras los que solo recibieron radioterapia externa fueron tratados con una dosis de 74 Gy en 37 fracciones. Presentando una estreches uretral grado 3 de 11,8% y de 0,3% respectivamente.<sup>15</sup>

En 2010 Sarah L. Gulliford, Ph.D., *et al.*, publican una investigación clínica sobre los constrains dosis – volumen para reducir los efectos secundarios a nivel rectal por el tratamiento de radioterapia en cáncer de próstata. Realizaron un estudio multicéntrico rdbdomizado en el cual concluyeron que la incidencia de moderada a severa toxicidad rectal decrecía considerablemente si se respetaban los siguientes

constrains V30 menor a 80%, V40 menor a 65%, V50 menor a 55%, V60 menor a 40%, V65 menor a 30%, V70 menor a 15% y V75 menor a 3%.<sup>16</sup>

En 2013, Nancy P. Mendenhall, MD, *et al.*, realizan un reporte de 5 años de seguimiento de 3 estudios prospectivos de tratamiento con protones en cáncer de próstata de un total de 211 pacientes (89 bajo riesgo, 82 intermedio y 40 alto). El bajo riesgo se trató con una dosis equivalente a 78 Gy en 39 fracciones, el intermedio entre 78 y 82 Gy y el alto riesgo con 78 Gy asociado a docetaxel y luego terapia de privación androgénica con una media de seguimiento de 5,2 años. La toxicidad crónica urológica y gastrointestinal luego de 5 años de tratamiento fue de 1,0%, 0,5% y 5,4% respectivamente.<sup>17</sup>

En 2013 Nita Patel, M.D., *et al.*, hace un reporte de los resultados de tratamiento de radioterapia hipofraccionado en pacientes con cáncer de próstata riesgo favorable (bajo e intermedio) usando una dosis de 66 Gy en 22 fracciones a 3 Gy por fracción). Se trató un total de 129 pacientes entre Noviembre del 2002 hasta diciembre del 2005. Con una mediana de seguimiento de 90 meses. Sobre el mayor momento de toxicidad crónica grado II a más a nivel gastrointestinal y genitourinario fue de 27% y 33% respectivamente. Y en el último seguimiento solo presentaron toxicidad crónica grado II a más solo el 1,5% para ambos.<sup>18</sup>

En 2011, Eric E. Yeoh, M.D., *et al.* realizaron un estudio rdbdomizado fase III con un total de 217 pacientes en los que se comparó el tratamiento de radioterapia externa tratamiento convencional 64 Gy en 32 fracciones (n= 109) versus tratamiento

hipofraccionado 55 Gy en 20 fracciones (n=108). Con una mediana de seguimiento de 90 meses concluyeron que las toxicidades gastrointestinales y genitourinarias persisten hasta los 60 meses después de la radioterapia y no se encontró diferencia significativa entre los dos esquemas.<sup>19</sup>

En 2011 Steven J. DiBiase, M.D. *et al.*, publicaron un estudio prospectivo fase II en los que trataron a 42 pacientes con cáncer de próstata alto riesgo entre Agosto del 2000 y Marzo del 2004 dándoles tratamiento de radioterapia externa a nivel de pelvis 45 Gy seguido un mes después de Braquiterapia prostática, luego de un mes después 3 ciclos de docetaxel y finalmente hormonoterapia de deprivación androgénica por dos años. Presentaron toxicidad crónica grado II – III gastrointestinal y genitourinario 50% y 14,2% respectivamente. No se presentó toxicidad grado IV.<sup>20</sup>

En 2010 Mack Roach, III, M.D. *et al.* realizan una revisión sistemática de la literatura relacionada a la disfunción eréctil y el tratamiento de radioterapia externa en cáncer de próstata. En la cual indican que es mejor que el bulbo peneano reciba menos de 50 Gy en el 95% de su volumen total para evitar esta complicación.<sup>21</sup>

En 2012 Jackson S.Y. Wu, *et al.*, realizan un estudio multicéntrico fase II con 73 pacientes con cáncer de próstata localizado entre setiembre de 2004 a junio del 2006 a los cuales tratan con radioterapia externa mediante la técnica IMRT tratamiento hipofraccionado 55 Gy en 16 fracciones a 3,4 Gy por fracción. Con una mediana de seguimiento de 4,6 años, la incidencia acumulada de toxicidad grado III urinaria e

intestinal fue de 7% y grado II fue de 33%. Todos excepto 2 pacientes se recuperaron de la toxicidad grado III.<sup>22</sup>

En 2013 Charles Van Praet, *et al.*, realizaron un reporte de toxicidad de 48 pacientes con cáncer de próstata ganglio positivo tratados con radioterapia externa a toda la pelvis y 239 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia solo a lecho prostático. El tratamiento propuesto al lecho prostático fue de 75 Gy y 54 Gy a cadenas ganglionares pélvicas en 36 o 37 fracciones. Luego del tratamiento de toda la pelvis se presentó una toxicidad crónica genitourinaria grado II del 36% y grado III del 7%. Solo un paciente presento incontinencia grado IV, la recuperación ocurrió en el 59% de los pacientes. Se presentó una toxicidad crónica gastrointestinal grado II del 25% con una recuperación del 100%. La comparación entre las complicaciones fue similar en ambos brazos de tratamiento.<sup>23</sup>

En 2012 Peter J. Hoskin, *et al.*, publicaron un estudio rdbdomizado fase III con 218 pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia externa exclusiva (n=108) y tratados con radioterapia externa más refuerzo con braquiterapia durante Diciembre de 1997 a Agosto 2005. La incidencia de la toxicidad crónica genitourinaria y gastrointestinal fue similar. La incidencia de toxicidad crónica entre los 5 a 7 años después de tratamiento a nivel urinario es de 26% y 31% respectivamente para el tratamiento combinado, comparado a 26% y 31% que se muestra en la radioterapia externa exclusiva.<sup>24</sup>

En 2012, Masahiko Okamoto, M.D. *et al.*, realizaron un estudio con 216 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados de forma combinada con braquiterapia de

alta tasa y radioterapia externa hipofraccionada y evaluaron el sangrado rectal tasa de utilizaron fueron de 5 Gy en 5 sesiones, 7 Gy en 3 sesiones, 10.5 Gy en 2 sesiones o 9 Gy en 2 sesiones. El tratamiento de radioterapia externa hipofraccionado fue de 45 a 51 Gy fraccionado en 3 Gy por fracción. Solo el 9% de pacientes presentó sangrado rectal grado II en el peor momento en 5 años de seguimiento.<sup>25</sup>

En 2010, Jeff M. Michalski, M.D., *et al.*, haciendo una revisión de otros estudios concluyen que el volumen de recto que reciba mayor a igual de 60 Gy de dosis está asociado a un alto riesgo de tener toxicidad gastrointestinal o sangrado rectal grado II.<sup>26</sup>

En el año 2014, Karen E. Hoffman, M.D. *et al.*, publicaron los resultados de un estudio rdbdomizado con 203 pacientes en los cuales se comparó la toxicidad crónica del tratamiento convencional (n=102): 75,6 Gy a 1,8 Gy/fx versus el tratamiento hipofraccionado (n=101): 72 Gy a 2,4 Gy/fx. La mediana de seguimiento fue de 6 años, No hubo diferencia significativa de toxicidad genitourinaria entre ambos brazos. A 5 años después la toxicidad genitourinaria grado II o más fue de 16,5% para el tratamiento convencional y de 15,8% para el hipofraccionado. Tampoco hubo diferencia significativa a nivel de toxicidad gastrointestinal siendo de 5,1% y 10% respectivamente.<sup>27</sup>

En 2011, Danny Vesprini, M.D., *et a.*, evaluaron las toxicidades crónicas de la radioterapia en 21 pacientes que recibieron radioterapia externa hipofraccionada bajo la técnica de IMRT un grupo recibió la dosis de 60 Gy y el otro 66 Gy con una media



de seguimiento de 47 meses. A nivel general se presentó una toxicidad crónica gastrointestinal y genitourinaria grado mayor igual a II de 16% y 15% respectivamente. Hubo una diferencia significativa en la toxicidad crónica gastrointestinal grado mayor igual a II comparando el tratamiento de 66 Gy versus 60 Gy de 38% y 8% respectivamente ( $p=0.0003$ ).<sup>28</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

La próstata es una glándula que forma parte del órgano reproductor masculino cuya función principal es contribuir en 30% con la formación del líquido seminal. Es una estructura compuesta por tejido fibroso, glandular y muscular, localizado en la pelvis.<sup>1</sup>

La anatomía prostática se entiende fácilmente mediante el uso de la uretra como un punto de referencia. El veru montanum es un punto de referencia anatómica importante y sobresale de la pared posterior de la próstata en el punto medio de la uretra.

La mayoría de los conductos prostáticos y los conductos eyaculatorios se encuentran vacíos en esta región de la uretra. Inmediatamente proximal a la veru montanum está el remanente de Müller, aproximado de 0,5 cm de longitud del epitelio forrado sin salida. Un manguito circunferencial del músculo rodea toda la uretra y se compone del esfínter proximal preprostático de músculo liso, lo que impide la eyaculación retrógrada, y un esfínter distal del músculo estriado y liso en el vértice que es esencial para el control urinario. La próstata se compone de tres zonas: periférica, central, y de transición. La zona periférica incluye aproximadamente 70% del volumen de la próstata y es el sitio más común del carcinoma de próstata. La zona

central es un área en forma de cono que incluye la base de la próstata y abarca los conductos eyaculatorios; que representa aproximadamente el 25% del volumen de la próstata. La zona de transición es el componente más pequeño de la próstata normal, que representa aproximadamente el 5% de la glándula, pero normalmente crece con la edad de los hombres debido a la hiperplasia benigna de próstata.

La cápsula prostática consiste en una capa interna del músculo liso y una cubierta exterior de colágeno, con una marcada variabilidad en la cantidad relativa de cada uno en diferentes áreas. En el ápex, los elementos acinares son escasos y la cápsula está mal definida. Como resultado, la cápsula prostática no puede considerarse como una estructura anatómica bien definida con características constantes. La inervación de la próstata es suministrada por paquetes neurovasculares apareados a lo largo del borde posterolateral de la próstata. Ganglios autonómicos están agrupados cerca de los paquetes neurovasculares y pequeños troncos nerviosos que surgen en este sitio penetran en la cápsula para formar una extensa red dentro de la glándula.

El suministro de sangre principal de la próstata es suministrada por la arteria ilíaca interna, y el drenaje venoso es directamente en el plexo prostático, que finalmente desemboca en la vena ilíaca interna. Esta ruta puede dar cuenta de las metástasis hematógenas, con mayor frecuencia en los sitios óseos. Los linfáticos de la próstata y las vesículas seminales se detallan a través de disecciones anatómicas descritas por Rouvière.

El drenaje linfático de la próstata se origina en una amplia red intraprostática que se une para formar un sistema subcapsular y en lo sucesivo se une en una red linfática periprostática y los cuatro pedículos de los troncos de recolección: la ilíaca externa, hipogástrica (o ilíaca interna) y los pedículos posterior e inferior que terminan en la ilíaca externa (incluyendo el obturador), presacra y los ganglios linfáticos hipogástrica, respectivamente.

Los vasos linfáticos de la vesícula seminal se originan en las redes mucosas y musculares y dan lugar al plexo superficial, que culmina en los ganglios linfáticos de la ilíaca externa. Estos sitios representan casi el 85% de las metástasis de ganglios linfáticos en el cáncer de próstata. Otro 15% de los ganglios afectados pueden ser identificados a nivel presacro, paravesicular, y pararrectales.<sup>29</sup>

El epitelio de próstata consiste en tres principales tipos histológicos: secretora, basales y células neuroendocrinas. A pesar de tener la actividad proliferativa más bajo de los elementos epiteliales, células secretoras producen antígeno prostático específico (PSA), la fosfatasa ácida prostática (PAP), mucina de ácido, y otros productos de secreción. Las células basales forman una capa plana de células superación de la membrana basal en la periferia de las glándulas.

Estas células poseen la mayor actividad proliferativa del epitelio prostático y se cree que actúan como células de "reserva" que repueblan las células basales de la célula secretora de Layer. Las células neuroendocrinas son el tipo de células epiteliales y a menudo no se identifican en las secciones de tinción rutinaria.

Las vesículas seminales tienen una distribución anatómica variables, partes de los cuales en ocasiones pueden encontrarse dentro de la cápsula prostática en los que pueden confundirse con nódulos o induración en el examen de próstata. Las células de componente epitelial tienen núcleos hipercromáticos grandes e irregulares con cromatina gruesa y nucléolos prominentes que a menudo muestran anormalidades nucleares.

En 2010, se estimó que 217.730 hombres estadounidenses tendrían cáncer de próstata, representando el 25% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en los hombres. Parece ser que uno de cada seis hombres estadounidenses desarrollará cáncer de próstata invasivo clínicamente reconocido en vida. La tasa de incidencia anual ajustada por edad aumentó un 6,4% por año entre 1983 y 1989, con un aumento global de 66% entre los períodos, de 1975 a 1979 y 1987 a 1991.

Este cambio se refleja en gran parte el aumento de la detección de localizada, en lugar de localmente avanzado o metastásico. Entre 2001 y 2005 la incidencia de nuevos casos diagnosticados se redujo un 4,4% por año. Esta disminución en la incidencia de cáncer de próstata puede reflejar la estabilización en relación con la prueba de PSA. El cáncer de próstata sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres, con 32.050 muertes en 2010. Al igual que con la incidencia de nuevos diagnósticos de cáncer se ha producido un descenso significativo en las tasas de mortalidad por cáncer de próstata entre 1990 y 2005. La tasa de mortalidad por cáncer de próstata cáncer fue 38,56 / 100.000 hombres en 1990 en comparación

con 24.65 / 100.000 hombres en 2005 ( $p < 0,05$ ), lo que representa un descenso del 36%.

La incidencia del cáncer de próstata incidental (o latente) que observó en el examen de la autopsia y la incidencia y prevalencia de aumento de cáncer de próstata clínicamente manifiesta sustancialmente. El programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados (SEER) indica que aproximadamente 1,8 % de los hombres estadounidenses entre las edades de 40 y 59 años tenían un diagnóstico clínico de cáncer de próstata mientras que el 15% de los hombres de 60 a 79 años de edad tendría cáncer de próstata en el momento en que alcanzan esta edad.<sup>29</sup>

Cohortes y estudios de casos y controles son los dos métodos principales utilizados para determinar la etiología del cáncer. Varios informes describen diversos factores relacionados con el huésped y ambientales que aparecen asociados con el cáncer de próstata, pero aún no se conoce qué factores que promueven directamente la carcinogénesis. Como se ha discutido por varios autores, la exposición a andrógenos a largo plazo, que se requiere para el desarrollo normal de la próstata y el cáncer para el crecimiento y el mantenimiento, la edad avanzada, la raza, y la historia familiar de cáncer de próstata están actualmente visto como los factores de riesgo más probables. Otras asociaciones como la dieta, el índice de masa corporal, el equilibrio energético y la actividad física son cada vez más sospechosos.<sup>29</sup>

A pesar de que varias líneas de investigación sugieren la importancia de las hormonas en la promoción de cáncer de próstata, su mecanismo de acción y la

interacción no se entienden claramente. Los estudios en animales indican que la exposición crónica a testosterona mejora notablemente los efectos de carcinógenos en los tejidos prostáticos. Algunos informes sugieren que los hombres con hiperplasia benigna de próstata tienen un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de próstata. Varios autores también informan que los hombres con cáncer de próstata tienen alteraciones en los niveles séricos de androstenediona, la dihidrotestosterona, la hormona sexual globulina de unión, o la testosterona, que también se observó variar en función de la raza y origen étnico. A pesar de estas asociaciones, los andrógenos circulantes no explican totalmente el desarrollo del cáncer de próstata.

La testosterona es el principal andrógeno circulante, pero se convierte en dihidrotestosterona en la próstata y otros tejidos periféricos por  $5\alpha$ -reductasa. Dihidrotestosterona se une al receptor de andrógenos que conduce a la translocación nuclear y la activación de genes de respuesta de la transcripción y de andrógenos. La actividad de la  $5\alpha$ -reductasa es diferente en los diversos grupos étnicos y puede explicar en parte la incidencia variable y la agresividad del cáncer de próstata por raza.<sup>29</sup>

La edad puede ser el factor individual más importante asociado con el cáncer de próstata, ya que la mayoría de los hombres de edad avanzada tienen evidencia histológica de cáncer en la glándula de la próstata y la tasa de detección clínica es una función directa de la edad. Aunque varias causas pueden ser invocadas, tales como la senescencia del sistema inmune, los niveles más altos de estrés oxidativo, la exposición prolongada a agentes carcinógenos, y alteración en respuesta al daño del ADN, una explicación exacta de esta asociación es deficiente.<sup>29</sup> Los estudios en

gemelos sugieren que los factores hereditarios representan una proporción del riesgo de cáncer de próstata.

Varios investigadores observaron la agrupación familiar de cáncer de próstata y sugirieron que la constitución genética puede aumentar la susceptibilidad a la enfermedad. Se ha estimado que hasta un 5% a un 15% de los casos de cáncer de próstata son hereditarios y se les diagnostica normalmente a una edad más temprana que los casos esporádicos.

Carter y colaboradores describen un aumento del riesgo de la enfermedad, un mayor número de familiares afectados, y una edad más temprana en el inicio con el tipo familiar en comparación con la forma esporádica. El riesgo ajustado por edad de desarrollar cáncer de próstata en el contexto de una predisposición familiar es aproximadamente dos veces la de la población general, pero puede ser mayor (es decir, de 5 a 11 veces), en función del número de familiares de primer grado afectados.<sup>29</sup>

La incidencia de cáncer de próstata se caracteriza por una marcada variación étnica y racial que depende de factores geográficos. Por ejemplo, se observa una diferencia de 30 a 50 veces en la incidencia de la enfermedad entre los hombres negros y los asiáticos nativos.

En el Health Professionals Follow-up Study, la raza afroamericana está fuertemente asociada con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Sin embargo, existe una compleja interacción entre la raza y origen étnico y el medio ambiente. Por ejemplo,

la incidencia de cáncer en un grupo racial y étnico en particular (por ejemplo, japonés) tiende a desplazarse hacia la de la población en el área geográfica a la que emigra de ese grupo (por ejemplo, Estados Unidos) como el grupo asimila a su nuevo medio ambiente y cultura.. Variaciones raciales, pruebas hormonales, la dieta, genética, y tal vez los factores socioeconómicos pueden explicar estos hallazgos, pero definitiva a este respecto es deficiente, y se necesita más investigación para clarificar la asociación entre la raza y el riesgo de cáncer de próstata.<sup>29</sup>

El papel de los factores dietéticos en la patogénesis del cáncer de próstata es difícil de discernir porque la investigación en esta área es confundida por complejas interacciones con otros factores de riesgo potenciales. Hay sorprendentes variaciones geográficas a nivel racial en la incidencia de cáncer de próstata que puede tener una base de la dieta.

En particular, una dieta alta en grasa parece correlacionarse con la incidencia de cáncer de próstata y la mortalidad, mientras que la ingestión de retinol, ciertos carotenoides (por ejemplo, licopeno) fitoestrógenos, y la vitamina D puede ser protectora. La influencia de otras vitaminas (por ejemplo, vitamina E) y minerales (por ejemplo, zinc) es incierto. En un gran estudio de cohorte prospectivo de los hombres estadounidenses, Sinha informó una asociación de carne roja procesada con la incidencia total de cáncer de próstata y la incidencia de la enfermedad localmente avanzada.



Otros factores de la dieta tales como el ácido  $\alpha$ -linolénico están asociados con un mayor riesgo de cáncer de próstata, mientras que los productos a base de tomate que contienen licopeno se han asociado con un riesgo reducido. Se ha sugerido que una dieta alta en la ingesta de frutas y verduras se asocia con una menor tasa de cáncer de próstata. Los profesionales de la salud de seguimiento de estudios demostraron una asociación para la salsa de tomate, la principal fuente de licopeno biodisponible, y un menor riesgo de cáncer de próstata.

Algunas vitaminas, minerales y otros micronutrientes han sido implicados por tener un papel protector en el cáncer de próstata. Una asociación entre los niveles bajos de exposición a la luz ultravioleta y las tasas de mortalidad de cáncer de próstata condujo a la hipótesis de que la insuficiencia de vitamina D puede desempeñar un papel en el riesgo de cáncer de próstata. Por el contrario, el estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición no mostró asociación significativa entre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D y el riesgo de cáncer de próstata. Giovannucci la hipótesis de que los productos lácteos y de alto consumo de carne aumentan el riesgo de cáncer de próstata disminuyendo 1,25-hidroxivitamina D.<sup>29</sup>

Aunque los estudios no han demostrado consistentemente que la obesidad está relacionada con la incidencia de cáncer de próstata, según un estudio de más de 400.000 hombres (Cancer Prevention Study II) mostró que los hombres con mayor índice de masa corporal tenía un mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata en comparación con los hombres con un índice de masa corporal más bajo. El mecanismo a través del cual la obesidad podría causar cáncer de próstata o una

mayor mortalidad por cáncer de próstata es compleja, pero se cree que está relacionada con un estado de hiperinsulinemia que conduce a niveles más altos de factor de crecimiento similar a la insulina y los esteroides sexuales (andrógenos) disponibles.<sup>29</sup>

Algunas investigaciones sugieren que la vasectomía aumenta niveles de andrógenos o produce una reacción inmunológica que podría promover la carcinogénesis de próstata. Sin embargo, DerSimonian *et al.* concluyeron que estos estudios fueron diseñados y realizados de forma inadecuada, y no pudieron confirmar esta asociación en grandes estudios de cohortes. Por otra parte, el Instituto Nacional de Salud Americano determinó que la información con respecto a una posible asociación entre la vasectomía y el cáncer de próstata no era convincente y que una relación causal no se había establecido. Por lo tanto, la vasectomía no debe considerarse como un factor de riesgo del cáncer de próstata.<sup>29</sup>

Ciertas lesiones epiteliales atípicas pueden ser precursores de cáncer de próstata, y su presencia en una biopsia de la próstata puede servir como un factor de riesgo para esta enfermedad. Estas pueden ahora ser clasificados en dos categorías: neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y la hiperplasia adenomatosa atípica. De las dos categorías, PIN representa una lesión precancerosa y está más fuertemente asociado con el cáncer de próstata. PIN puede parecer hipoecoica en la ecografía transrectal (ETR), pero la biopsia es el método definitivo con el que se realiza el diagnóstico. Dos grados (bajo y alto) se reconocen, con PIN de alto grado puede considerarse un precursor del carcinoma invasivo. Los estudios sugieren que el PIN es anterior cáncer de próstata a los 10 años o más. PIN se encuentra a menudo en

las proximidades de carcinoma y su presencia garantiza una búsqueda para el carcinoma invasivo. Davidson y sus colaboradores observaron que el 35% de los pacientes con PIN habían identificado cáncer de próstata en la biopsia posterior, lo cual es consistente con los resultados de otros estudios. Resultados como estos indican que el PIN es un factor de riesgo probable y fuerte para el cáncer de próstata que garantiza una estrecha vigilancia y seguimiento.

En el diagnóstico histológico, PIN se designa como de grado bajo o alto grado, según la replicación nuclear y la ampliación nucleolar. El de alto grado y en lo sucesivo en el cáncer invasivo temprano se caracteriza por la interrupción basal de la capa celular, la pérdida de marcadores de diferenciación secretora, anormalidades nucleares y nucleolares, el aumento de potencial proliferativo, y las variaciones en el contenido de ADN. Prácticamente todas las medidas de fenotipo y la anormalidad nuclear por análisis de imagen basado en computadora revelan semejanzas entre PIN y cáncer invasivo, en contraste con el epitelio normal e hiperplásico.

El reconocimiento de PIN debe servir como una indicación para una búsqueda minuciosa de cáncer invasivo debido a su estrecha asociación. De vez en cuando, las variantes micropapilares o cribiforme de este deben ser diferenciadas de adenocarcinoma ductal. Las glándulas en estos cánceres ductales que son negativas para los marcadores de células basales.<sup>29</sup>

La identificación de cáncer de próstata clínico puede ser difícil o imposible, y el diagnóstico definitivo requiere el examen microscópico. En la pieza anatómica, el

cáncer es a menudo multifocal, con predilección por la zona periférica. Focos tumorales de al menos 5 mm en su mayor dimensión son evidentes y aparecen de color amarillo-blanco con una consistencia pétreo causada por desmoplasia estromal o procesos inflamatorios.

Los criterios mínimos necesarios para establecer un diagnóstico de cáncer de próstata en material de biopsia son descritos por Algaba y asociados. Aproximadamente el 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas que tienen un aspecto microscópico que consiste en una pequeña proliferación de acinos con múltiples patrones. La evaluación de la proliferación acinar de la próstata puede ser un reto diagnóstico, particularmente cuando el foco sospechoso es pequeño. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos arquitectónicos y citológicos que pueden ser mejorados con estudios auxiliares como la inmunohistoquímica.

Las características arquitectónicas incluyen contornos irregulares de las glándulas que se desvían de los contornos redondeados sin problemas de glándulas prostáticas normales. El hecho de que las glándulas son por lo general de forma regular es útil, porque los tumores malignos a menudo presentan una disposición irregular. Tomando nota de las variaciones de tamaño de la glándula también pueden ser de valor, y la comparación con glándulas prostáticas normales adyacentes pueden ser útiles. Características citológicas atípicas también son importantes para el diagnóstico de cáncer, porque la ampliación nuclear y nucleolar se ve en la mayoría de las células. La capa de células basales es crítica para el diagnóstico de

adenocarcinoma, debido a que una capa de células basales está intacta en la periferia de las glándulas benignas y completamente carentes de carcinoma.

Varias variantes morfológicas inusuales (por ejemplo, mucinoso, el conducto de próstata, de células pequeñas, y carcinomas de células de transición) de carcinoma de próstata se han identificado, pero representan menos del 10% de los casos. Estos tumores generalmente están asociados con el adenocarcinoma acinar típico y rara vez se producen en forma pura. Es importante reconocer las variantes especiales y comprender los criterios que las distinguen de lesiones benignas. Aunque los datos son limitados, el comportamiento clínico y la importancia pronóstica de las variantes morfológicas pueden diferir de adenocarcinoma de próstata.<sup>29</sup>

Actualmente, existen dos estudios que explican el beneficio y el no beneficio del cribado poblacional, el estudio americano PLCO no demostró un beneficio en mortalidad y el estudio europeo ERSCP demostró beneficio en supervivencia y disminución de enfermedad metastásica.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante una biopsia de próstata y el estadiaje y determinación del riesgo de acuerdo al valor del PSA inicial, Gleason Score y estudios de extensión que incluyen la gammagrafía ósea, tomografía y resonancia magnética.

El Gleason Score, basado en un estudio de la Administración de Veteranos de más de 4000 pacientes, se ha convertido en el estándar mundial para la clasificación del

cáncer de próstata. Está basado en el grado de diferenciación glandular y un patrón general de crecimiento del tumor en relativamente bajo aumento microscópico. Cinco patrones de crecimiento son reconocidos y numeradas en orden creciente de agresividad. Debido a que los tumores pueden mostrar la histología de variable, dos patrones se registran para cada caso: un patrón primario o predominante (Gleason 1-5) y un patrón secundario o menor (Gleason 1-5). Esta puntuación es la suma de los patrones primarios y secundarios y los rangos de 2 a 10. Si solo hay un patrón está presente, los patrones primarios y secundarios reciben la misma designación.

Gleason señaló que más de la mitad de los cánceres de próstata contiene dos o más patrones y Aihara y sus colegas encontraron una media de 2,7 grados de Gleason diferentes en una serie de piezas de prostatectomía. Variabilidad interobservador e intraobservador se ha reportado con el de otros sistemas de clasificación de Gleason, señalado reproducibilidad exacta de la puntuación en el 50% de las biopsias con aguja y una puntuación superior a 1 en el 85% de los casos.

Aunque existe una correlación entre el grado del tumor y la biopsia con aguja que se encuentra en la pieza de prostatectomía, un grado más alto (es decir, más pobremente diferenciado) se identifica en aproximadamente un tercio de los casos. La correlación es más fuerte para el patrón de Gleason primario, pero el secundario también proporciona información predictiva útil, especialmente cuando se utiliza para crear la puntuación de Gleason. Las incidencias de infraestadiaje están disminuyendo en relación con la migración fase, así como la eliminación de esta puntuación de 2 a 4 muestras de biopsia. Mientras que en el pasado la degradación de cánceres de alto grado fue infrecuente en prostatectomía radical.<sup>29</sup>

Luego de realizar el diagnóstico de la enfermedad se procede al estadiaje, para lo cual se utiliza el Sistema TNM de la séptima edición, este sistema evalúa el Tumor (T), distribución y extensión dentro y extraglandular; los ganglios afectos (N) regionales o metastásicos y si la enfermedad se ha diseminado, metástasis (M), a nivel óseo, ganglios o a distancia.

El nivel de riesgo se realiza mediante el informe del Gleason Score, nivel de PSA inicial y estado T del TNM, obteniéndose pacientes con Cáncer de Próstata de Bajo, Intermedio y Alto Riesgo. Las principales opciones de tratamiento en el cáncer de próstata localizado son la radioterapia externa asociada o no a hormonoterapia, la braquiterapia (BQ), la vigilancia activa y la cirugía.

El tratamiento de la enfermedad es multidisciplinario, incluye el uso de Radioterapia, Hormonoterapia y Cirugía. La primera, con intención radical, se aplica en cualquier riesgo de la enfermedad, el aumento de la dosis (a mayor dosis) mejora la respuesta clínica, así como el uso en forma concomitante con Bloqueadores androgénicos, los cuales reducen el tamaño de la glándula prostática y la posibilidad de metástasis a distancia.

Según las Guías de Práctica Clínica, los pacientes de Bajo Riesgo se benefician solo de tratamiento con radiación sin hormonoterapia, solo se utiliza bloque hormonal cuando el volumen de la glándula es mayor. Los pacientes de Riesgo Intermedio tienen un beneficio del uso de radiación y hormonoterapia concomitante por hasta 6 meses con dosis de radiación hasta 75Gy. En pacientes de Alto Riesgo el

tratamiento de radiación y hormonoterapia debe ser neoconcoadyuvante hasta por 2 años.

La radiación postoperatoria está indicada de forma adyuvante o de rescate, se realiza cuando luego de la cirugía hay bordes quirúrgicos comprometidos por la enfermedad o la enfermedad involucra la capsula o vesícula seminales y en rescate luego de una recaída bioquímica o recidiva tumoral. La Braquiterapia de próstata, en sus dos modalidades: de Alta y de Baja tasa, son indicadas como tratamiento adicional (boost) luego de la radioterapia externa, o como tratamiento único en estadios tempranos, bien localizados y de bajo riesgo.

En pacientes cuya expectativa de vida no es mayor a 10 años y tienen enfermedad localizada y de bajo riesgo, se emplea la Vigilancia activa, esta consiste en chequeos periódicos y seguimiento con exámenes de PSA, tacto rectal y exámenes de extensión. Se realiza para evitar las complicaciones de los tratamientos radicales sean radiación o cirugía. La Cirugía en el tratamiento de Cáncer de Próstata, está indicada en enfermedad localizada y no ha demostrado superioridad en términos de sobrevida ni control de enfermedad respecto a la radioterapia.<sup>30</sup>

Las complicaciones agudas postradiación se localizan a nivel genitourinario y gastrointestinal siendo las más frecuentes las que se detallan a continuación:

Síntomas genitourinarios (disuria, polaquiuria, urgencia urinaria y retención urinaria temporal), gastrointestinales (diarreas, tenesmo, prurito anal, urgencia anal) y los



asociados a bloqueo hormonal (sofocos, impotencia, alteración de la función hepática).

Las complicaciones tardías que pueden aparecer son los siguientes síntomas:

Genitourinarios: Estenosis uretral, incontinencia urinaria.

Rectales: rectorragias y fístula rectal.

Sexuales: Impotencia.

Hormonales: hiperglucemia, hipercolesterolemia, osteoporosis.

Luego de culminado el tratamiento se recomienda un seguimiento trimestral durante el primer y segundo año, y dos veces por año hasta el quinto año y luego anualmente. Esto incluye tacto rectal y PSA y al finalizar la radiación se debe evaluar el PSA hasta uno a dos años, lo que se denomina Nadir.<sup>10</sup> Este valor se utilizara para evaluar una posterior Recaída bioquímica cuando la elevación de PSA se de 2 unidades más del nadir.

### **2.3 Definiciones de términos básicos**

**Gray (Gy):** Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la dosis absorbida de radiaciones ionizantes por un determinado material (cuerpo). Un gray es equivalente a la absorción de un julio de energía ionizante por un kilogramo de material irradiado.

**Hipofraccionamiento de radioterapia:** Tratamiento con radiación en el que la dosis total se divide en dosis más grandes que se administran una vez al día o con menos

frecuencia. La radioterapia hipofraccionada se administra en un período más corto (menos días o semanas) que la radioterapia estándar.

**GTV (Gross Tumor Volume):** Volumen Tumor Macroscópico: Es la extensión y localización demostrable del crecimiento tumoral.

En el Cáncer de Próstata es definido como el volumen de la glándula prostática en su totalidad mediante una Tomografía de Simulación o Resonancia Magnética.

**CTV (Clinical Target Volumen):** Volumen Blanco Clínico, es un volumen que involucra la posible extensión de enfermedad subclínica que debe ser eliminada, aun cuando no sea visible y se basa en la experiencia clínica del médico tratante.

**PTV (Planning Treatment Volume):** Volumen Blanco de Planificación, es un concepto físico en la planificación del tratamiento y se utiliza para evitar desviaciones significativas respecto a la prescripción en cualquier parte del CTV.

Cada centro debe contar con un PTV de acuerdo a el control de calidad y posibilidad de movimiento del target respecto a los haces de planificación.

**OR (Órganos de riesgo):** Son tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influir significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita.

**Constrains:** Son parámetros consensuados que se realizaron para indicar una tolerancia de los tejidos sanos a la radioterapia.

**Teleterapia o Radioterapia externa:** Técnica de radioterapia que consiste en la administración de radiaciones ionizantes mediante un haz externo que incide sobre el cuerpo del paciente, encontrándose a una distancia determinada.

**Radioterapia 3D:** Es una técnica de radiación conformacional en donde se utiliza una Tomografía Espiral Multicorte de Simulación para definir los volúmenes a tratar mediante planificación de los haces de radiación. Nos permite la escalada de dosis entregando mayor dosis al tumor y disminuyendo la radiación a los órganos sanos aledaños, mejorando los resultados terapéuticos. Siempre la disposición del paciente en el tomógrafo de simulación debe ser idéntica a la que adoptará en el acelerador lineal, incluyendo los accesorios de inmovilización.

**IMRT:** Radioterapia por intensidad modulada: Es una forma avanzada de radioterapia conformada en tres dimensiones (3D-CRT) que permite, primero administrar una dosis más homogénea a los pacientes en el volumen a irradiar, con lo que aumenta el control local de la enfermedad y, segundo disminuir la toxicidad en los órganos de riesgo, asociada a la radioterapia. Esto se consigue variando la intensidad de la radiación para producir unas distribuciones de la dosis más ajustada que las posibles con 3D-CRT estándar

**Braquiterapia:** La braquiterapia es una técnica de tratamiento mediante la cual uno o varias fuentes radiactivas son colocadas en las inmediaciones del tumor (en contacto) o incluso dentro de él. Cuando las fuentes son implantadas dentro del

tumor la braquiterapia se denomina intersticial, denominándose intracavitaria cuando las fuentes son colocadas a una distancia del orden de milímetros del tumor utilizando cavidades naturales del cuerpo.

**Toxicidad genitourinaria:** Complicación a nivel Genitourinario como por ejemplo: cistitis, incontinencia urinaria, polaquiuria, disuria; que se manifiesta durante o al finalizar el tratamiento de radiación.

**Toxicidad gastrointestinal:** Complicación a nivel Gastrointestinal como por ejemplo: diarreas, proctitis, tenesmo; que se manifiesta durante o al finalizar el tratamiento de radiación.

**Sobrevida libre de enfermedad:** Tiempo sin enfermar luego de culminado el tratamiento con radioterapia.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

El presente estudio es descriptivo observacional, por lo que no cuenta con formulación de hipótesis.

### 3.2 Variables y definición operacional

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Indicador o definición operativa	Escala de medición	Categoría y valores	Intrumento
<b>Edad</b>	Tiempo de vida desde el nacimiento al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Interviniente	Cantidad de años	Razón	< 40 40-50 50-60 >60	Historia Clínica
<b>Sobrevida libre de enfermedad</b>	Tiempo sin enfermar luego de culminado el tratamiento con radioterapia.	Cuantitativa	Interviniente	Cantidad en años	Razón	< 2 años 2-5 años >5 años	Historia Clínica
<b>Complicaciones crónicas genitourinarias</b>	Dificultad añadida que surge 3 meses después de acabar el tratamiento de radioterapia a nivel del aparato genitourinario	Cualitativa	Independiente	Para determinar las complicaciones crónicas genitourinarias más frecuentes pos radioterapia	Ordinal	-Cistitis no infecciosa -Hematuria -Poliaquiuria -Espasmo vesical -Incontinencia urinaria -Retención urinaria	Ficha de recolección de datos

<b>Complicaciones crónicas gastrointestinales</b>	Dificultad añadida que surge 3 meses después de acabar el tratamiento de radioterapia a nivel del aparato gastrointestinal	Cualitativa	Independiente	Para determinar las complicaciones crónicas gastrointestinales más frecuentes pos radioterapia	Ordinal	-Proctitis crónica -Diarrea	Ficha de recolección de datos
<b>Cistitis no infecciosa</b>	Inflamación vesical de causa no infecciosa	Cualitativa	Dependiente	Grado de inflamación vesical	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Hematuria</b>	Presencia de hematíes en orina	Cualitativa	Dependiente	Grado de hematíes en orina	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Poliaquiuria</b>	Aumento de la frecuencia urinaria.	Cuantitativa	Dependiente	Grado de aumento en la frecuencia urinaria	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Espasmo vesical</b>	Contracturas involuntarias del músculo detrusor de la vejiga.	Cualitativa	Dependiente	Grado de espasmo vesical	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Incontinencia urinaria</b>	Incapacidad para controlar la micción de la	Cualitativa	Dependiente	Grado de incontinencia urinaria	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II	Ficha de recolección de datos

	orina.					Grado III Grado IV	
<b>Retención urinaria</b>	Incapacidad para poder realizar la micción	Cuantitativa	Dependiente	Grado de retención urinaria	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Disfunción eréctil</b>	Incapacidad para mantener una erección	Cualitativa	Dependiente	Grado de incapacidad para mantener una erección	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Proctitis crónica</b>	Inflamación y laceración del recto y ano post radioterapia	Cualitativa	Dependiente	Grado de proctitis crónica	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Diarrea</b>	Aumento en la frecuencia y disminución en la consistencia de las deposiciones	Cuantitativa y Cualitativa	Dependiente	Grado de diarrea	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos
<b>Rectorragia</b>	Presencia de sangrado activo en deposiciones	Cualitativa	Dependiente	Grado de rectorragia	Ordinal	Grado 0 Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ficha de recolección de datos

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

El presente estudio es de tipo observacional; el investigador no tendrá intervención; descriptivo; ya que se explorarán los datos encontrados en la historia clínica. Mediante los resultados que tengamos vamos a precisar la incidencia de complicaciones crónicas pos radioterapia en el cáncer de próstata; transversal; ya que vamos a investigar las complicaciones crónicas de la radioterapia en cáncer de próstata en una población y tiempo determinado; retrospectivo; ya que el diseño es posterior a los hechos estudiados y los datos se obtienen de archivos o de lo que las pacientes refieran mediante cuestionarios; observacional; no asignaremos el factor de estudio, solamente se medirá y analizará determinadas variables, sin ejercer un control directo de la intervención.

### **4.2 Diseño muestral**

Es un diseño descriptivo que nos ayudará a generar hipótesis en relación causal a las complicaciones del tratamiento de radioterapia en cáncer de próstata.

#### **4.2.1 Población universo**

Pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia externa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2014 al 2016.

#### **4.2.2 Muestra**

Se trabajará con todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión de selección.



### **4.2.3 Criterios de selección**

Criterios de inclusión

Pacientes con cáncer de próstata:

- Riesgo bajo, atendidos en el servicio de Radioterapia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati,
- Riesgo intermedio, atendidos en el servicio de Radioterapia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati,
- Riesgo alto, atendidos en el servicio de Radioterapia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan recibido previamente radioterapia pélvica por otra patología.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento completo de radioterapia externa con cáncer de próstata.
- Pacientes que hayan recibido de forma irregular el tratamiento de radioterapia externa con cáncer de próstata.

### **4.2 Muestreo o selección de muestra**

No probabilístico. Se evaluarán todas las historias clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento de radioterapia por cáncer de próstata entre los años 2014 y 2016, y se seleccionarán aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### **4.3 Procedimiento de recolección de datos**

La recolección de datos se llevará a cabo mediante una ficha de recolección. Los datos serán tomados de las historias clínicas de los pacientes 3 meses después de ser tratados con radioterapia externa.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos se van gestionar y almacenar en hojas de cálculo de Excel. Se utilizará Medidas de tendencia central - Medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y rango).

Concluido el trabajo de campo los datos serán procesados en el programa SPSS versión 2.2 para realizar lo siguiente:

1. Obtención de frecuencias y porcentajes.
2. Obtención de medias y desviación estándar.

Presentación de resultados en tablas y gráficas.

### **4.5 Aspectos éticos**

La presente investigación no presenta problemas éticos por el tipo y diseño de estudio. Los datos serán tratados de forma anónima y serán exclusivos para la presente investigación.

## CRONOGRAMA

MES	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Elaboración de proyecto de investigación	X	X	X									
Recolección de datos				X	X							
Procesamiento de datos						X	X	X				
Análisis e interpretación de datos									X	X	X	
Publicación de resultados												X

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Urdaneta N., Vera A., Peschel R., Wilson L., editores. Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario. 2a ed. Caracas: Disinlimed; 2009.
2. Halperin E., Perez C., Luther B., editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. IARC: International Agency for Research on Cancer [Internet]. Francia: IARC;c2008 [citado 6 abr 2016]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/>
4. Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, *et al.* Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: further evidence for a significant dose effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35: 251–257.
5. Crook J, McLean M, Catton C y col. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52: 453.
6. Chao C., Perez C., Brady L., editors. Radiation Oncology Management Decisions. 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S y col. Tolerance and early outcome results of post-prostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 327
8. Faria S, Dal Pra A, Cury F, David M, Duclos M, Freeman C, Souhami L. Treating intermediate-risk prostate cancer with hypofractionated external beam radiotherapy alone. *Radiotherapy and Oncology*. 2011; 101:486-489.
9. Arcangeli G., Saracino B., Gomellini S., Petrongari M., Arcangeli S., Sentinelli S, Marzi S., Landoni V., Fowler J., Strigari L. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2010; 78: 11–18.
10. Valicenti R, Thompson I., Albertsen P., Davis B., Goldenberg L., Wolf S., Sartor O., Klein E., Hahn C., Michalski J., Roach M., Faraday M. Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association Guidelines. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2013; 86: 822-828.
11. Longobardi B, Berardi G, Fiorino C, Alongi F, Cozzarini C, Deli A, La Macchia M, Perna L, Di Muzio N, Calandrino R. Anatomical and clinical predictors of acute bowel toxicity in whole pelvis irradiation for prostate cancer with Tomotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2011: 460-464.  
Viswanathan A, Yorke E, Marks L, Eifel P, Shipley W. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2009; 76: 116–122.
12. Crehan G, Mirjolet C, Gauthier M, Martin E, Truc G, Peignaux-Casasnovas K, Azelie C, Bonnetain F, Naudy S, Maingon P. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;103:244-246.

13. Khor R, Duchesne G, Tai K, Foroudi F, Chander S, Van Dyk S, Garth M, Williams S. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012; 85: 679–685.
14. Gulliford S, Foo K, Morgan R, Aird E, Bidmead M, Critchley H, Evans P, Gianolini S, Mayles P, Moore R, Sanchez-Nieto B, Partridge M, Sydes M, Webb S, Dearnaley D. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009; 76: 747–754.
15. Mendenhall N, Hoppe B, Nichols R, Mendenhall W, Morris C, Zhong Su Z, Williams C, Costa J, Henderson R. Five-Year Outcomes from 3 Prospective Trials of Image-Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2014; 88: 596–602.
16. Patel N, Faria S, Cury F, David M, Duclos M, Shenouda G, Ruo, Souhami L. Hypofractionated Radiation Therapy (66 Gy in 22 Fractions at 3 Gy per Fraction) for Favorable-Risk Prostate Cancer: Long-term Outcomes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2013;86: 534–539.
17. Yeoh E, Botten R, Butters J, Di Matteo A, Holloway R, Fowler F. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Prostate Carcinoma: Final Results of Phase III Randomized Trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010;81:1271–1278.
18. DiBiase S, Hussain A, Kataria R, Amin P, Bassi S, Dawson N, Kwok Y. Long-Term Results of a Prospective, Phase II Study of Long-Term Androgen Ablation, Pelvic Radiotherapy, Brachytherapy Boost, and Adjuvant Docetaxel in Patients With High-Risk Prostate Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010;81:732–736.
19. Roach III M, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy J, Marks L. Radiation Dose–Volume Effects and the Penile Bulb. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010;76: 130–134.
20. Wu J, Brasher P, El-Gayed A, Pervez N, Tai P, Robinson J, Skarsgard D, Joseph K. Phase II study of hypofractionated image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: Outcomes of 55 Gy in 16 fractions at 3.4 Gy per fraction. *Radiotherapy and Oncology.* 2012;103:210-216.
21. Van Praet C, Ost P, Lumen N, De Meerleer G, Vandecasteele K, Villeirs G, Decaestecker K, Fonteyne V. Postoperative high-dose pelvic radiotherapy for N+ prostate cancer: Toxicity and matched case comparison with postoperative prostate bed-only radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2013;109:222–228.
22. Hoskin P, Rojas A, Bownes P, Lowe G, Ostler P, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2012;103:217–222.
23. Okamoto M, Ishikawa H, Ebara T, Kato H, Tamaki T, Akimoto T, Ito K, Miyakubo M. Rectal Bleeding After High-Dose-Rate Brachytherapy Combined With Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: The Relationship Between Dose-Volume Histogram Parameters and the Occurrence Rate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2011;82:211–217.

24. Michalski J, Gay H, Jackson A, Tucker S, Deasy J. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;76:123–129.
25. Hoffman K, Voong R, Pugh T, Skinner H, Levy L, Takiar V, Choi S, Du W. Risk of Late Toxicity in Men Receiving Dose-Escalated Hypofractionated Intensity Modulated Prostate Radiation Therapy: Results From a Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014;88:1074–1084
26. Vesprini D, Sia M, Lockwood G, Moseley D, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P. Role of Principal Component Analysis in Predicting Toxicity in Prostate Cancer Patients Treated With Hypofractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;81:415–421.
27. Gunderson L., Tepper j., editors. *Clinical Radiation Oncology*. 3a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
28. Altabas M., Arbea L., Arenas M., Arias F., Arribas L. Asín G., et ál., editores. *Manual Práctico de Oncología Radioterápica*. Madrid: Abbvie; 2013.

## ANEXOS

### ANEXO 1: Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Tipo y Diseño de estudio	Población de Estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-2016	¿Cuál es la toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-2016?	Conocer la toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-2016	Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia externa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del año 2014 al 2016.	Ficha de Recolección de Datos de la historia Clínica
Toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-2016	¿Cuáles son las complicaciones crónicas gastrointestinales, en pacientes con cáncer de próstata a los 3 meses de haber culminado el tratamiento con radioterapia externa 3D?	Identificar las complicaciones crónicas gastrointestinales, en pacientes con cáncer de próstata a los 3 meses de haber culminado el tratamiento con radioterapia externa 3D.	Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia externa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del año 2014 al 2016.	Ficha de Recolección de Datos de la historia Clínica
Toxicidad crónica posradioterapia en cáncer de próstata Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2014-	¿Cuáles son las complicaciones crónicas genitourinarias, en pacientes con cáncer de próstata a los 3 meses de haber culminado el tratamiento con radioterapia	Determinar las complicaciones crónicas genitourinarias, en pacientes con cáncer de próstata a los 3 meses de haber culminado el tratamiento con radioterapia	Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia externa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati	Ficha de Recolección de Datos de la historia Clínica

2016	externa 3D?	externa 3D.		Martins del año 2014 al 2016.	
------	-------------	-------------	--	-------------------------------	--



**ANEXO 2: Instrumento de recolección de datos**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

N.º DE HISTORIA CLINICA: .....

DIAGNÓSTICO Y GRUPO DE RIESGO: .....

EDAD: .....

LUGAR DE NACIMIENTO: .....

FECHA DEL DIAGNÓSTICO: .....

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD:

< 2 AÑOS ( )      2 -5 AÑOS ( )      5 AÑOS ( )

**TOXICIDAD GASTROINTESTINAL:**

DIARREA:

GRADO I ( )    GRADO II ( )    GRADO III ( )    GRADO IV ( )

PROCTITIS:

GRADO I ( )    GRADO II ( )    GRADO III ( )    GRADO IV ( )

RECTORRAGIA:

GRADO I ( )    GRADO II ( )    GRADO III ( )    GRADO IV ( )

**TOXICIDAD GENITOURINARIA**

CISTITIS NO INFECCIOSA:

GRADO I ( )    GRADO II ( )    GRADO III ( )    GRADO IV ( )

HEMATURIA:

GRADO I ( )    GRADO II ( )    GRADO III ( )    GRADO IV ( )

POLIAQUIURIA:

GRADO I ( ) GRADO II ( ) GRADO III ( ) GRADO IV ( )

ESPASMO VESICAL:

GRADO I ( ) GRADO II ( ) GRADO III ( ) GRADO IV ( )

INCONTINENCIA URINARIA:

GRADO I ( ) GRADO II ( ) GRADO III ( ) GRADO IV ( )

RETENCIÓN URINARIA:

GRADO I ( ) GRADO II ( ) GRADO III ( ) GRADO IV ( )

DISFUNCIÓN ERECTIL

GRADO I ( ) GRADO II ( ) GRADO III ( ) GRADO IV ( )