

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Evaluación de la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con Cáncer de Próstata tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con factores de riesgo patológicos en el servicio de radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas para optar al grado y título de Médico Especialista en Radioterapia

DR. FABIÁN ARTAVIA GONZÁLEZ

Ciudad Universitaria

Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Radioterapia

Decano o Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Pedro Antonio Fabro 107790385

Director de tesis

[Signature]

Dr. Rigoberto Paniati
110070224

Lector

Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez 22745745 2-0468-0773

Lector

Dr. Pedro Antonio Fabro 107746385

Director

Programa de Posgrado en Radioterapia

DIFUSION AITANIA GORTALEZ

[Signature]

112290686

Candidato

Dedicatoria

Agradezco primero a Dios por siempre esclarecer mi norte y darme la fortaleza para superar cualquier obstáculo.

Dedico todo el esfuerzo a mi madre quien siempre ha sido mi ejemplo a seguir y a la que le debo todo lo que soy.

Agradecimientos:

Dr. Pablo Ordoñez Sequeira

Dr. Carlos Guillermo Rodriguez Rodriguez

Dr. Rigoberto Monestel Umaña

Dr. Dennis Landaverde Recinos

Dra. Matilde Bonilla Jara

Dra. Julianna Ramirez Zamora

**A mis compañeros residentes :
Leonor, Beatriz, Javier y Allan**

R14's

Índice de Contenido:

I.	Introducción	1
II.	Marco Teórico.....	3
2.1.	Epidemiología.....	4
2.2.	Factores de Riesgo.....	4
2.2.1.	Edad	4
2.2.2	Historia familiar y genética.....	4
2.2.3.	Raza y Étnia	5
2.2.4	Dieta y estilos de vida.....	5
2.3	Anatomía y patología	6
2.4	Patrón de diseminación	7
2.5	Histopatología	7
2.6	Lesiones premalignas	7
2.7	Puntuación Gleason	8
2.8	Presentación.....	8
2.8.1	Síntomas.....	9
2.8.2	Examen tacto rectal.....	9
2.9	Antígeno prostático específico	10
2.10	Diagnóstico.....	12
2.10.2	Resonancia magnética nuclear	13
2.10.03	Tomografía axial.....	13
2.10.04	Gammagrafía Ósea	13
2.10.05	PET-CT.....	13
2.11	Estadificación	14
2.12	Clasificación por grupos de riesgo.....	16
2.13	Manejo	18
2.13.01	Prostatectomía radical.....	18
2.13.02	Radioterapia	19
2.13.03	Definición volúmenes de tratamiento.....	31
III	Pacientes y métodos.....	35
3.1	Justificación del estudio	36
3.2	Pregunta de la investigación ó Hipótesis.....	37
3.3	Objetivo general.....	37
3.4	Objetivos específicos.....	37
3.5	Población de estudio	37
3.6	Criterios de inclusión	38
3.7	criterios de exclusión	38
3.8	Periodo de estudio	38
3.9	Evaluación de riesgo- Monitorización de datos- Beneficio	39

3.10 Consideraciones estadísticas	42
IV Resultados.....	45
V Discusión.....	55
VI Conclusiones	58
VII Recomendaciones	59
VIII Bibliografía.....	60
IX Anexos	61

Resumen

Antecedentes: En Costa Rica el Cáncer de Próstata es el segundo en incidencia por detrás del cáncer de piel, el tratamiento primario más común para la enfermedad localizada es la prostatectomía radical, hasta un tercio de los pacientes presentará una enfermedad recurrente dentro de 10 años, el papel y el momento óptimo de la radioterapia después de la prostatectomía radical siguen siendo los temas más debatidos en el tratamiento del cáncer de próstata hoy en día, existe evidencia principalmente de tres estudios aleatorizados que reportaron mejor control bioquímico y local después de comparar la radioterapia adyuvante con la observación, en pacientes con características de alto riesgo después de la prostatectomía radical.

Hipótesis: ¿Cuál fue la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con factores de riesgo patológicos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013?

Objetivo: Describir la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con Cáncer de Próstata tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con factores de riesgo patológicos en el servicio de radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de 36 pacientes tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con factores de riesgo patológicos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013.

Resultados: Se realizó análisis de 36 expedientes en total, en el análisis de la anatomía patológica de la pieza post-prostatectomía, el 63 % (n=24) de los pacientes presentaron margen positivo, 53 % (n=20) evidenciaron extensión extracapsular y solo un 18% (n=7) se presentaron con invasión de vesículas seminales. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica a un año, dos años, y cinco años fue de 94% y se reporta supervivencia global de 97% al año, dos años y de 94 % a los 5 años.

Conclusiones: Nuestro estudio describió excelentes resultados en supervivencia libre de recurrencia bioquímica y supervivencia global cuando la radioterapia adyuvante se aplicó a una población con estas características. Hasta la fecha, no se ha demostrado un beneficio claro de supervivencia global con Radioterapia adyuvante en estudios aleatorizados. Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si existe tal beneficio, por lo tanto, referir tempranamente después de la prostatectomía radical a un oncólogo radioterápico puede significar un eventual beneficio para el paciente.

Lista de Cuadros:

1. **Cuadro 1:** Definiciones TNM de la AJCC 8va edición14
2. **Cuadro 2:** Variables del estudio42
3. **Cuadro 3.** Características clínicas pre y post prostatectomía de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....47
4. **Cuadro 4.** Características clínicas pre y post prostatectomía de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....49
5. **Cuadro 5.** Características de radioterapia de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....51
6. **Cuadro 6.** Sobrevida libre de recurrencia y global de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....54

Lista de Gráficos

1. **Gráfico 1.** Distribución por grupo de edad de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....**46**
2. **Gráfico 2.** Distribución según presencia de recurrencia de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....**52**
3. **Gráfico 3.** Distribución según condición de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....**53**
4. **Gráfico 4.** Sobrevida libre de recurrencia de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....**53**
5. **Gráfico 5.** Sobrevida global de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre Julio de 2011 y Julio de 2013.....**53**

I Introducción

1. INTRODUCCIÓN:

Aparte del cáncer de piel, el cáncer de próstata es el cáncer más común en los hombres estadounidenses. Las estimaciones de la Sociedad Americana del Cáncer para el cáncer de Próstata en los Estados Unidos para 2017 son: Aproximadamente 161.360 nuevos casos de cáncer de próstata y cerca de 26.730 muertes por cáncer de próstata.(American Cancer Society 2017)

En Costa Rica el Cáncer de Próstata es el segundo en incidencia por detrás del cáncer de piel, para el 2012 la tasa ajustada de incidencia de Cáncer de Próstata fue de 44.92 por cada 100.000 hombres, y es la primer causa de muerte por cáncer en varones.(Ministerio de Salud Costa Rica 2014). El manejo del cáncer de próstata ha sufrido cambios dramáticos en las últimas dos décadas. La detección precoz y estratificación del Cáncer de Próstata se han facilitado con métodos mejorados, incluyendo pruebas de Antígeno Prostático Específico (APE).(Partin 2001).

El tratamiento primario más común para la enfermedad localizada es la prostatectomía radical, es una forma eficaz de terapia para el cáncer de próstata en pacientes con más de 10 años de esperanza de vida.(Miller D 2006,Pinto F 2006)Un nivel indetectable de APE puede servir como el patrón oro para el seguimiento del estado libre de tumor después de la prostatectomía radical(Han M 2001).

En aproximadamente dos tercios de los hombres, la prostatectomía constituye la cura de la enfermedad, hasta un tercio de los pacientes presentará una enfermedad recurrente dentro de 10 años (Amling CL 2000). La recurrencia después de la prostatectomía es resultado de una enfermedad subclínica residual en el Lecho quirúrgico, la enfermedad extraprostática se detecta posterior a prostatectomía radical en el 38% al 52% de los pacientes(Thompson 2006), que posteriormente se manifiesta como un aumento del antígeno prostático específico, enfermedad metastásica demostrada o enfermedad metastásica oculta que estaba presente en el momento de la prostatectomía.(Chung FK 2005).

El nivel de Antígeno Prostático Específico previo al tratamiento, la presencia de un alto grado histológico de Gleason , márgenes quirúrgicos positivos, extensión extraprostática e invasión a vesículas seminales parecen representar los factores más importantes para presentar recurrencia después de la prostatectomía radical(Kupelian 1997).

Los médicos tratantes, por lo tanto, enfrentan con frecuencia dos escenarios en el paciente quien se le realizó prostatectomía radical como tratamiento primario para el Cáncer de Próstata . En el paciente que presenta factores patológicos adversos de la prostatectomía, en dicho caso los clínicos y los pacientes se enfrentan a la cuestión de si un tratamiento adyuvante debe ser considerado para evitar una posible recurrencia futura y en los casos en que el paciente post-prostatectomía que posteriormente presenta un nivel de Antígeno Prostático Específico detectable, en los cuales se pueden considerar terapias adyuvante adecuadas.

El papel y el momento óptimo de la radioterapia después de la prostatectomía radical siguen siendo los temas más polémicos e importantes en el tratamiento del cáncer de próstata hoy en día, existe evidencia principalmente de tres estudios aleatorizados que reportaron mejor control bioquímico y local después de comparar la radioterapia adyuvante con la observación ,en pacientes con características de alto riesgo después de la prostatectomía radical. (Bolla M 2012, Thompson 2009).

La radioterapia adyuvante se define como la administración de radioterapia a pacientes post-prostatectomía con un mayor riesgo de recurrencia debido a características patológicas adversas antes de tener evidencia de progresión o recurrencia de la enfermedad.(Thompson 2009).

Actualmente Sobre la evidencia disponible, no está claro si la radioterapia adyuvante es equivalente o superior a la observación con radioterapia temprana de rescate(14). sin embargo la evidencia esta claro en cuanto al beneficio de la radioterapia adyuvante en pacientes con hallazgos desfavorables en la biopsia definitiva de próstata,

No contamos con datos nacionales en cuanto a la respuesta al tratamiento con radioterapia adyuvante en esta categoría de pacientes, por lo que es la intención de este este trabajo abordar este punto.

II. Marco Teorico

2.1 Epidemiología

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres en todo el mundo, con un estimado de 1.100.000 casos y 307.000 muertes en 2012 . En los Estados Unidos habrá un estimado de 161.000 casos y 26.700 muertes en 2017. (Humphrey PA 2014, Siegel 2017).

Los cánceres confirmados por histología que se encuentran en la próstata en la autopsia en hombres que mueren por otras causas, son aún más comunes, y su frecuencia ajustada por edad varía relativamente poco de un país a otro, aproximadamente 2,4 veces.(Center MM 2012).

En cambio, la tasa de mortalidad por cáncer de próstata varía en 10,8 veces entre los diferentes países, lo que sugiere diferentes mecanismos de carcinogénesis y progresión y apoya el concepto de distintas formas "indolentes" y "agresivas". Existen diferencias significativas en cuanto a edad, etnia, raza, geografía y familia en las tasas de incidencia y mortalidad.(Kosary 1998)

2.2 Factores de Riesgo

2.2.1 Edad

El cáncer de próstata clínicamente detectado es raro antes de los 40 años, pero luego la incidencia aumenta con la edad más rápido que la de cualquier otro cáncer y continúa aumentando a través de la novena década de vida. La evidencia histológica del cáncer invasor se puede encontrar en las próstatas de los hombres tan pronto como en la tercera década de vida, y su prevalencia aumenta dramáticamente con la edad para alcanzar el 50% al 60% a los 90 años. Aumenta en todo el mundo, la morbilidad y la mortalidad por cáncer de próstata impondrán cargas crecientes en los países en desarrollo. (Center MM 2012).

2.2.2 Historia familiar y susceptibilidad genética

Una historia familiar de Cáncer de Próstata aumenta el riesgo de que un hombre desarrolle la enfermedad. Los hombres con un familiar de primer grado con cáncer de próstata tienen un riesgo aumentado de 2 a 3 veces, y aquellos con dos o más parientes de primer grado afectados tienen un riesgo 5 a 11 veces mayor en comparación con la población general. Sin embargo, se ha pensado que los factores familiares juegan un papel en sólo el 11% de los cánceres de próstata. Los factores hereditarios pueden estar implicados en hasta el 42% de todos los casos.(Smith JR 1996).

Muchas de las mutaciones encontrada en el cáncer de próstata se encuentran en genes que codifican Antígeno Prostático Específico(APE) o relacionadas a la calicreina, cuyos niveles sanguíneos son ampliamente utilizados para el diagnóstico. (Scardino 2013).

Se han identificado varios genes mutados de alta penetrancia, como el HOX13B, que son más comunes en pacientes con enfermedad temprana y familiar, pero esta variante es rara (ocurre en el 0,1% de la población) y no está asociada con la forma letal de la enfermedad (Ewing CM 2012). Por otro lado, los hombres en los que portan mutaciones del Gen BRCA2 son más propensos a desarrollar cáncer de próstata de inicio precoz, agresivo y letal. (Gallagher DJ 2010).

2.2.3 Raza y Étnia

La incidencia y frecuencia del Cáncer de Próstata diagnosticados son similares en la mayoría de los países occidentales, con las mayores tasas de mortalidad ajustadas por edad en países escandinavos y tasas significativamente más bajas en países no occidentales. Tanto la susceptibilidad genética como la exposición a factores ambientales causales contribuyen a estas variaciones. (De vita 2014).

Los hombres de ascendencia africana en los Estados Unidos y el Caribe tienen la incidencia más alta de cáncer de próstata en el mundo, con sorprendentes diferencias en la incidencia (1,8 veces) y la mortalidad (2,4 veces) en relación con los hombres estadounidenses de ascendencia europea. Los hombres afroamericanos son diagnosticados a una edad más temprana, tienen cargas tumorales más altas, una frecuencia dos veces mayor de enfermedad metastásica en la presentación, y tasas de supervivencia más bajas. (Demark - Wahnefried 1995, Vertosick 2014).

2.2.4 Dieta y Estilos de Vida

Existe evidencia que apoya una asociación entre el alto consumo de grasa predominantemente animal y la incidencia y mortalidad por cáncer de próstata. (Bosland MC 1999). La obesidad en adultos se ha asociado con cáncer de próstata agresivo, resultados adversos posteriores a terminado el tratamiento y aumento de la mortalidad. (Allot EH 2013).

Entre los hombres diagnosticados con cáncer de próstata, el riesgo de muerte por la enfermedad se asocia significativamente con el aumento del índice de masa corporal IMC, se han reportado resultados que evidencian que el riesgo de muerte por cáncer de próstata aumenta 15% a 20% por cada 5 kg / m² de aumento del IMC. (Cao Y 2011)

En cuanto al aporte de micronutrientes la vitamina E y el selenio, solos o en combinación, no lograron reducir la incidencia de cáncer de próstata en el estudio SELECT, incluso se reportó que los hombres que tomaron la vitamina E sola pueden haber tenido un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. (Klein EA 2011).

2.3 Anatomía y Patología.

La Próstata es un órgano exocrino que pesa entre 20 g y 25 g, que consiste en glándulas lobulares tubuloalveolares que secretan fluido a través de conductos que se vacían en la Uretra Prostática. El fluido comprende la mayor parte de las emisiones seminales y es rico en Antígeno Prostático Específico (APE) . La próstata se encuentra en

La pelvis entre la Vejiga y el esfínter urinario externo, anterior al Recto y por debajo del Pubis .Los nervios cavernosos, que controlan el flujo sanguíneo hacia el pene y por lo tanto la función eréctil, se extienden desde el plexo pélvico lateral al Recto a lo largo de la próstata posterolateral y del esfínter urinario externo para entrar en los cuerpos cavernosos. (Ohori M 2002).

Debido a que la próstata se encuentra en esta coyuntura anatómica crítica, los cánceres de la próstata y el tratamiento de estos cánceres ponen en riesgo la función urinaria, sexual e intestinal. La próstata tiene tres zonas anatómicas y un estroma fibromuscular anterior. La zona central rodea los conductos eyaculatorios, la zona de transición rodea la uretra y la zona periférica forma el grueso de la glándula normal. La zona periférica posterior se encuentra contra el recto y es el área que es palpable por tacto rectal. Estos límites zonales son indistintos en la próstata de un varón post pubertad normal, pero a medida que los hombres envejecen la zona de transición se agranda en asociación principalmente con Hiperplasia Prostática Benigna.L a frecuencia de malignidad en las diferentes zonas es desproporcionada con respecto al tejido glandular presente. Muy pocos cánceres se originan en la zona central, y sólo el 15% se originan en la zona de transición; La mayoría se originan en la zona periférica 70% aproximadamente(De Vita 2014).

El drenaje linfático de la próstata sigue cuatro vías principales: (1) la vía lateral a lo largo de los vasos vesiculares inferiores hasta los ganglios ilíacos internos e hipogástricos ; (2) la trayectoria posterior desde la próstata inferior a lo largo del recto hasta los nódulos sacros del promontorio; (3) el camino inferior a la fosa obturatriz ; (4) la vía ascendente desde la parte superior de la Próstata. La vejiga hacia los nódulos ilíacos externos, por debajo de la bifurcación de la arteria ilíaca común . Por lo tanto, la zona de drenaje primaria de la próstata está constituida por al menos los ganglios linfáticos ilíacos comunes , obturador interno, ilíaco externos y presacos. (Dirix 2014)

2.4 Patron de diseminación.

El cáncer de próstata localizado es típicamente multifocal, en el 85% de los pacientes. La mayoría de los cánceres se presentan cerca de la cápsula en la zona periférica y hasta el 80% de los cánceres detectados clínicamente la cápsula se encuentra invadida por cancer. La extensión local se produce a través de la cápsula (denominada extensión extracapsular (EEC), dependiendo de la extensión, cuando se observa en una muestra de prostatectomía radical (RP), pero también puede extenderse a través de defectos en la cápsula donde las estructuras neurovasculares y los conductos eyaculatorios entran en la glándula, o también invadir a través del cuello de la vejiga. La invasión local puede progresar para involucrar las vesículas seminales o la vejiga, o para invadir los músculos elevadores. Rara vez el tumor invade a través de la fascia de Denonvilliers para alcanzar la pared rectal. La diseminación linfática puede involucrar los ganglios hipogástricos, obturadores, ilíacos externos, presacros, ilíacos comunes o retroperitoneales, La diseminación hematológica más comúnmente involucra los huesos del esqueleto axial y, menos comúnmente, el Pulmón, el Hígado y otros órganos de tejidos blandos. La predilección por el hueso parece resultar de una única interacción bidireccional entre las células tumorales y el estroma de la médula. (De vita 2014).

2.5 Histopatología

Existen dos principales enfermedades relacionadas con el crecimiento que se desarrollan en la próstata: la hiperplasia prostática benigna (HPB) , que afecta tanto a los componentes epiteliales y mesenquimatosos y el cáncer. No se ha demostrado que exista una relación etiológica directa entre la HBP y el cáncer; sólo están relacionados por su estrecho sitio anatómico de origen y alta incidencia en hombres mayores de 40 años de edad. Más del 95% de los tumores malignos de la próstata son adenocarcinomas que surgen en el epitelio ductal acinares y proximales. Los adenocarcinomas son a menudo multifocales, heterogéneos, y siguen un patrón papilar, cribriforme, comedo o acinar. (Epstein JI 2004).

2.6 Lesiones Premalignas

Aún se encuentra en debate cual es la lesión precursora mas temprana, Los cambios reconocibles comienzan con la proliferación de células dentro de las glándulas, denominadas PIN, que a menudo se encuentran adyacentes a áreas de atrofia inflamatoria proliferativa. El PIN se define por la presencia de células epiteliales citológicamente atípicas o displásicas dentro de acinos arquitectónicamente benignos y se subdivide en bajos y altos grados. Sólo el PIN de alto grado se considera un precursor de algunos carcinomas invasivos. Debido a que el PIN de alto grado se desarrolla preferentemente en La zona periférica donde se originan la mayoría de los cánceres, precede al desarrollo del cáncer por 10

años o más, y las próstatas con PIN de alto grado extenso tienden a tener tumores multifocales.(De Marzo 1999).

2.7 Puntuación de Gleason

EL sistema de clasificación de Gleason es utilizado por los patólogos para evaluar los detalles arquitectónicos de las glándulas malignas bajo una ampliación de baja a mediano poder, para los adenocarcinomas ha demostrado ser confiable y reproducible, está fuertemente asociado con el pronóstico, y es aceptado en todo el mundo. (De Vita 2014).

Cinco patrones distintos de crecimiento de bien a pobremente diferenciados fueron originalmente descritos por Gleason usando una escala de 1 a 5 . Los tumores del patrón 1 se consideraron los más diferenciados con formación glandular discreta, mientras que los patrones 5 fueron los más indiferenciados con hebras de células desorganizadas, flotantes libres y pérdida completa de la arquitectura glandular. Los cánceres de próstata tienden a ser heterogéneos, con dos o tres patrones que ocurren dentro de una próstata típica. Así que la puntuación final de Gleason es la suma de los grados de los patrones primarios (mayor) y secundario, que van desde 2 (1 + 1) a 10 (5 + 5).En los especímenes de biopsia, los patrones 1 y 2 casi nunca son reconocidos, por lo que los cánceres de Gleason 3 + 3 = 6 son los tumores más tempranos y mejor diferenciados actualmente reportados por los patólogos.(De Vita 2014).

Si se observan tres patrones de Gleason dentro de una sola biopsia, el enfoque aceptado es designar el área más grande como el grado primario y el grado más alto como el grado secundario para llegar a un puntaje. Por lo tanto, una biopsia con un área grande del patrón 3, un área más pequeña del patrón 4 y un área aún más pequeña del patrón 5 sería designada 3 + 5 = 8. Múltiples núcleos se toman típicamente durante cada sesión de biopsia y el puntaje de Gleason asignado Para el paciente es la puntuación del más alto single core. En las series de biopsia contemporánea, el 25% al 50% de los tumores son de grado bajo (Gleason 3 + 3 = 6 o menos), 40% a 70% son de grado intermedio (Gleason 3 + 4 o 4 + 3 = 7) y 5 % A 10% son de alto grado (Gleason 8 a 10). (Epstein JI 2011).

El sistema original ignoró los patrones que representaron <5% del cáncer, pero la presencia de una pequeña cantidad de tumor de alto grado se ha demostrado posteriormente empeorar el pronóstico. La recomendación actual es reportar un grado terciario (es decir, 3 + 4 = 7 con el terciario 5). Los cánceres de la zona de transición tienden a tener grados de Gleason más bajos que los de la zona periférica de tamaño comparable, y es menos probable que se extiendan a las vesículas seminales o ganglios linfáticos.(Aihara 1994).

2.8 Presentación:

2.8.1 Síntomas

La mayoría de los hombres con Cáncer de Próstata en etapa temprana no tienen síntomas atribuibles al cáncer. La frecuencia urinaria, la urgencia, la nicturia y la disminución de la fuerza del chorro de la orina se presentan comúnmente y están relacionados generalmente con un aumento concomitante de la Próstata. La hematuria y la hematospermia son presentaciones infrecuentes del Cáncer de Próstata, pero su presencia en hombres mayores debe considerar el cáncer de próstata en el diagnóstico diferencial. Estos síntomas también están presentes en los hombres con HPB y son más propensos a ser causados por HPB que el cáncer, dolor de hueso puede ser el síntoma de presentación en los hombres con enfermedad metastásica, pero un diagnóstico inicial cuando las metástasis óseas están presentes se ha vuelto inusual. (Collin SM 2009).

2.8.2 Examen de Tacto Rectal

El examen físico debe concentrarse en un tacto rectal completo de la próstata, aunque a veces al examen físico completo se pueden detectar ganglios palpables en las áreas inguinal o supraclavicular. El Tacto Rectal debe concentrarse en detectar áreas de induración dentro de la próstata, extensión a través de la cápsula, o la participación de las vesículas seminales. Aunque no son uniformemente exactos o reproducibles, los resultados de tacto rectal se asocian con estadio patológico y pronóstico, y son la base principal para asignar el Estadio clínico T del cáncer. (Stamey 2012)

Históricamente el tacto rectal se ha utilizado para diagnosticar el cáncer de próstata, sin embargo ningún estudio controlado ha demostrado una reducción en la morbilidad o mortalidad del cáncer de próstata cuando se detecta por tacto rectal a cualquier edad. (Epstein 2002).

Existen limitaciones inherentes al Tacto Rectal ya que este puede detectar lesiones palpables como nódulos, asimetría o endurecimiento, en los aspectos posteriores y laterales de la glándula prostática donde se originan la mayoría de los cánceres; Sin embargo, otras áreas de la próstata donde el cáncer se produce no son accesibles mediante un tacto rectal, Hay que tomar en cuenta también la variabilidad que puede existir en la interpretación por parte del médico que lo realice, Además, la mayoría de los cánceres detectados por el examen digital por sí solos clínicamente o patológicamente avanzados (Krahn 1994).

Aproximadamente 2 % a 3% de los hombres con 50 años o mayores sometidos a un tacto rectal se les puede detectar induración, asimetría marcada o nódulo de la próstata. Existe evidencia que reporta que un tacto rectal anormal duplicó las probabilidades de detectar un cáncer clínicamente importante (definido como un tumor con un volumen superior a 0,5 ml) que se limitaba a la próstata. Aunque la detección por tacto rectal aumentó las probabilidades de encontrar enfermedad temprana,

también se asoció con un aumento de tres a nueve veces en las probabilidades de encontrar la extensión extraprostática del tumor. (Coley 1997).

Se estima que el Tacto rectal tiene una sensibilidad para detectar cáncer de próstata del 59% y una especificidad del 94% con un valor predictivo positivo de un tacto rectal anormal para el cáncer de próstata de aproximadamente 28%. (Hoogendam 1997).

2.9 Antígeno Prostático Específico(APE)

El APE es una glicoproteína producida por células epiteliales de próstata, proteína perteneciente de la familia de la calicreína, un grupo de serina proteasas cuyos genes se encuentran en el cromosoma 19q13, es abundante en líquido seminal, cumple funciones enzimáticas induciendo la licuefacción del líquido seminal y la liberación de espermatozoides móviles. El APE es organoespecífico pero no es específico de cáncer. Los niveles de APE pueden estar elevados en hombres con Cáncer de Próstata porque la producción se incrementa y porque las barreras de tejido entre el lumen de la glándula de la próstata y el capilar se interrumpen, liberando más APE en el suero, pero también puede verse elevado en condiciones benignas principalmente Hiperplasia Prostática Benigna y prostatitis, también puede elevarse secundario a procedimientos como Tacto Rectal al examen físico y tomar de biopsias prostáticas. (Gann PH 1995).

Aunque el APE se introdujo originalmente como un marcador tumoral para detectar la recurrencia del Cáncer o la progresión de la enfermedad después del tratamiento, se adoptó ampliamente para el tamizaje del cáncer a principios de los años noventa.

Posteriormente, tomando en cuenta las recomendaciones dadas por la Asociación Americana de Urología y de la Sociedad Americana Contra el Cáncer se emitieron directrices que apoyan rutina de detección del cáncer de próstata con APE, las pruebas de laboratorio de APE sérico llevaron a un aumento dramático en la incidencia de cáncer de próstata, alcanzando su punto máximo en 1992. (Potosky 1995). La mayoría de estos cánceres diagnosticados fueron clínicamente localizados, lo que llevó a un aumento de la prostatectomía radical y la radioterapia, tratamientos agresivos destinados a curar estos cánceres en etapa temprana.

Tradicionalmente para definir un nivel de APE anormal determinado en los principales estudios de tamizaje ha sido 4,0 ng/mL (Crawford 1996). La American Cancer Society revisó sistemáticamente la literatura que evaluaba el desempeño de APE. En un análisis combinado, la sensibilidad estimada de un corte de APE de 4,0 ng / mL fue de 21% para detectar cualquier cáncer de próstata y 51 % para detectar cánceres de alto grado (Gleason ≥ 8). El uso de un corte de 3,0 ng/mL aumentó estas sensibilidades a 32 y 68 por ciento, respectivamente. La especificidad estimada fue de 91 por ciento para un corte de PSA de 4,0 ng / mL y 85 por ciento para un corte de 3,0 ng/mL. (Wolf AM 2010).

El valor predictivo positivo para un nivel de PSA > 4,0 ng / mL es de aproximadamente 30% , lo que significa que un poco menos de uno de cada tres varones con APE elevado tendrá cáncer de próstata detectado en la biopsia, y para niveles de APE entre 4,0 y 10,0 ng / mL, el valor predictivo positivo es de aproximadamente 25 % y de 42% a 64 % para niveles de PSA > 10 ng / mL. (Catalona 1994).

En cuanto a la velocidad del APE, el nivel de APE aumenta más rápidamente en hombres con cáncer de próstata que en hombres sanos. Existe evidencia que los hombres con una velocidad de APE superior a 0,75 ng / mL / año están en mayor riesgo de ser diagnosticados con cáncer de Próstata y que esta velocidad de APE es más específica para cáncer si la comparamos con un corte de APE de 4,0 Ng / mL (especificidad de 60% y 90 % respectivamente). Medir con exactitud la velocidad de PSA requiere tres lecturas en serie, idealmente con el mismo abordaje, obtenido durante al menos un período de 12 a 24 meses .(Barry 2001).

Con respecto a la combinación de la cuantificación del APE y el examen de tacto rectal en la detección de Cáncer de próstata se ha informado un valor predictivo positivo del 10% para un examen digital sospechoso cuando el nivel de APE es normal. Sin embargo, el valor predictivo positivo fue 24 % cuando se tiene un nivel de APE elevado con un tacto rectal normal. Entre los hombres con un nivel normal de APE , las anomalías encontradas al tacto rectal parecen menos probable de ser de un cáncer si la concentración de APE es inferior a 1,0 ng / mL que si la concentración de PSA está entre 3,0 y 4,0 ng / mL (Yamamoto 2001).

Aunque estos datos sugieren un beneficio potencial para la combinación de nivel serio de APE y tacto rectal en la detección de cáncer de próstata, los ensayos aleatorios no han confirmado un beneficio en los resultados del cáncer de próstata. Y de la evidencia que ha reportado beneficio en supervivencia con la combinación de ambas técnicas, en la muestra no toda la población requirió tacto rectal.(Schröder 2009).

2.10 Diagnóstico

2.10.1 Biopsia guiada por ultrasonido Transrectal.

Mayoritariamente el diagnóstico de cáncer de próstata suele establecerse mediante biopsia guiada por ultrasonido transrectal . El ultrasonido transrectal es más útil para identificar las regiones dentro de la próstata para la biopsia con aguja y para determinar el volumen de la próstata; No se utiliza rutinariamente para el tamizaje. Cuando los cánceres se observan en el ultrasonido, son típicamente hipoecoicos en relación con el tejido prostático normal, pero la sensibilidad de detección es baja y la Resonancia Magnética Nuclear ha venido a cambiar el paradigma de mayoritariamente utilizar el ultrasonido transtectal para la toma de biopsia ya que ha demostrado ser más precisa y es la modalidad de imagen preferida para identificar lesiones sospechosas para biopsias guiadas por TRUS dentro de la próstata . (DeVita 2014).

La biopsia con aguja de la próstata , debe ser dirigida a cualquier anomalía palpable al tacto rectal . Además, las áreas anormales visibles en el ultrasonido transrectal deben ser muestreadas, junto con un total de al menos 10 biopsias sistemáticas de la próstata tomadas desde el ápice izquierdo y derecho, el centro y la base de la zona periférica. Cada cilindro o grupos de cilindros de una sola región debe ser identificado por separado en cuanto a ubicación y orientación para que el patólogo puede informar la extensión y el grado de cáncer en cada región y la presencia de cualquier invasión perineural o extensión extraprostática. (Epstein 1998)

Los resultados de la biopsia se utilizan no sólo para asignar una puntuación de Gleason al cáncer, sino también para evaluar el volumen y la extensión del cáncer mediante la determinación del número y porcentaje de núcleos implicados por Cáncer, la cantidad de cáncer en cada cilindro y la longitud total del cáncer en todos los núcleos. Cada una de estas características añade información adicional en cuanto estadiaje y pronóstico.(Porten 2011).

2.10.02 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La RMN multiparamétrica (RMN mp) se ha incorporado a los protocolos de biopsia dirigida por fusión MRI-TRUS, lo que ha llevado a un aumento en el diagnóstico de tumores de alto grado con menos núcleos de biopsia, mientras que reduce la detección de tumores de bajo grado e insignificantes (Siddiqui 2013). La detección de la extensión extracapsular (estadificación en T), con altos valores negativos de predicción en los hombres de bajo riesgo (Somford DM 2013). Tercero, se ha demostrado que el RMN mp es equivalente a la tomografía computarizada para la estadificación N. (Pasoglou 2014). Por último, la RMN mp supera la gammagrafía ósea y los rayos X con el objetivo de detectar enfermedad metastásica Ósea, con sensibilidad del 98% al 100% y la especificidad del 98% al 100% (frente a la sensibilidad del 86% y la especificidad 98-100% Rayos X específicos) (Lecouvet 2012).

2.10.03 Tomografía computarizada

Las tomografías computarizadas del abdomen y la pelvis se ordenan demasiado frecuentemente en la evaluación inicial de los hombres con Cáncer de Ppróstata, ya que tienen una capacidad limitada para detectar cáncer en la próstata o la presencia de extensión extraprostática o SVI. Las tomografías computarizadas pueden detectar metástasis de nódulos linfáticos LN dentro de la pelvis, pero estas pueden ser detectadas igualmente bien con RM pélvica / prostática, que proporciona más información sobre el tumor primario (Devita 2014).

2.10.04 Gammagrafía ósea

Una Gammagrafía Ósea de Radionúclidos es el estudio de imagen estándar utilizado para identificar la presencia de metástasis ósea, pero generalmente no se indica en pacientes con cáncer clínicamente localizado porque los resultados verdaderamente positivos son mucho menos comunes que los falsos positivos. En pacientes con un nivel basal de PSA <10 ng / ml, una Gammagrafía ósea identifica metástasis en <1% de los hombres que no presentan síntomas de dolor óseo. Para los pacientes con niveles de PSA entre 10 ng / ml y 50 ng / ml o > 50 ng / ml, la probabilidad de una gammagrafía ósea positiva es de 10% y 50%, respectivamente (Lin K 1999).

2.10.05 PET-CT

El estudio de imágenes tomográficas metabólicas recopiladas por emisión de positrones (PET) utilizando radiotrazadores como ¹¹C-colina como ¹⁸F-Colina han sido ampliamente utilizados para valorar el estadio inicial de la enfermedad así como el seguimiento de la enfermedad metastásica, ambos radiotrazadores proveen información similar en el estadiaje sin embargo no deberían ser Clínicamente recomendados para estadiaje de la enfermedad local debido a que conllevan una sensibilidad de 66-87%, especificidad de entre 43-86%.

En la valoración de la enfermedad Nodal Tanto PET con 11C-C y 18F-C tienen alta sensibilidad y especificidad (61% y 96%), y en la valoración de la enfermedad metastásica es en donde ambos radiotrazadores cumplen su principal rol ya que poseen una sensibilidad de un 98% y una especificidad de hasta un 100% (Rischke 2014).

2.11 Estadificación

El sistema estándar de estadificación para el cáncer de próstata recién diagnosticado es el del Comité Mixto Estadounidense de Cáncer (AJCC) / Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Este sistema incorpora la extensión anatómica de la enfermedad, incluyendo el tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis distantes (M). La octava edición (2017) incorpora el APE de suero previo y el grupo de grado histológico, basado en la puntuación de Gleason, para dividir a los pacientes en categorías pronósticas. Esta información sobre las categorías pronósticas también se combina con la edad del paciente, la esperanza de vida, la condición médica general, incluyendo el estado de rendimiento y las comorbilidades, la presencia o ausencia de síntomas y las preferencias del paciente para tomar decisiones para el tratamiento óptimo para un paciente individual.

Cuadro1

Definiciones TNM de la AJCC 8va edición	
Categoría T	Criterio
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de Tumor Primario.
T1	Tumor Clínicamente inaparente, no palpable
T1a	Tumor incidental, hallazgo histológico en menos de 5% o menos de la muestra
T1b	Tumor incidental, hallazgo histológico en más de 5% de la muestra
T1c	Tumor identificado por Biopsia por aguja en uno o ambos lados, pero no es palpable
T2	Tumor es palpable pero confinado a la Próstata
T2a	Tumor infiltra la mitad de un lóbulo o menos
T2b	Tumor infiltra más de la mitad de un lóbulo, pero no infiltra ambos lóbulos
T2c	Tumor infiltra ambos lóbulos.

Definiciones TNM de la AJCC 8va edición	
Categoría T	Criterio
T3	Tumor extraprostático que no está fijado, o que no invade estructuras adyacentes.
T3a	Extensión Extraprostática (unilateral o bilateral)
T3b	Tumor invade Vesículas Seminales
T4	Tumor fijado, o que invade estructuras adyacentes diferentes a Vesículas Seminales, tales como : esfínter externo, Recto, Vejiga, Músculo Elevador, Pared Pélvica
Categoría T Patológico (pT)	Criterio
T2	Órgano confinado
T3	Extensión Extraprostática
T3a	Extensión Extraprostática (unilateral o bilateral) o invasión microscópica a vejiga urinaria
T3b	Tumor invade Vesículas Seminales
T4	Tumor fijado, o que invade estructuras adyacentes diferentes a Vesículas Seminales, tales como : esfínter externo, Recto, Vejiga, Músculo Elevador, Pared Pélvica
Categoría N	
Nx	Ganglios Regionales no fueron abordados.
N0	No ganglios regionales positivos
N1	Metastasis en Ganglios Regionales.
Categoría M	
M0	No metastasis distantes
M1	Metastasis a distancia
M1a	Ganglios No Regionales
M1b	Hueso
M1c	Otro sitio con o sin enfermedad ósea.
Valores de PSA	
<10	

Definiciones TNM de la AJCC 8va edición	
Categoría T	Criterio
≥10<20	
<20	
≥20	
Cualquier valor	

La calificación de Gleason para los dos patrones de diferenciación más frecuentes se combina para crear la puntuación de Gleason, y la puntuación de Gleason se incorpora ahora en el sistema de grupos de grados recientemente adoptado. En el sistema de grupos de grado histológico, los tumores se dividen en cinco categorías basadas en el patrón de Gleason primario y secundario.

- Grado grupo 1 (Gleason puntuación 3 + 3)
- Grado grupo 2 (Gleason puntuación 3 + 4)
- Grado grupo 3 (Gleason puntuación 4 + 3)
- Grado grupo 4 (Gleason puntuación 4 + 4, 3 + 5 o 5 + 3)
- Grado grupo 5 (Gleason puntuación 4 + 5, 5 + 4 o 5 + 5)

2.12 Clasificación por Grupos de Riesgo

La clasificación de D'Amico, ahora adoptada por la Asociación Americana de Urología, asigna a los pacientes a uno de los tres grupos de riesgo lógicos (en vez de empíricos) según su estadio T clínico, el grado de Gleason y el PSA. Aunque es intuitivo agrupar a los pacientes en esas categorías de grupos de riesgo, cada "grupo" en realidad contiene una población heterogénea. Dichas categorías de riesgo son la actualmente utilizadas por la Asociación Americana de Urología y la Red Nacional Integral de Cancer (NCCN por sus siglas en inglés). Se subdividen en los siguientes grupos de riesgo

Muy bajo Riesgo : Los pacientes con Cáncer de Próstata de muy bajo riesgo tienen una enfermedad detectada por biopsia de próstata basada sólo en nivel de APE sérico, sin anomalía detectable en el examen rectal digital o en imágenes. Para ser clasificados como de muy bajo riesgo, estos pacientes deben tener un tumor que esté en el grupo de grado histológico 1 (puntuación de Gleason ≤6) en la biopsia y un APE sérico <10 ng / mL.

Además, la extensión de la enfermedad dentro de la próstata debe ser limitada (es decir, menos de tres núcleos de biopsia positivos con menos del 50 % por ciento de participación en un solo núcleo y una densidad de PSA inferior a 0,15 ng / mL)

Bajo Riesgo : Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo o no tienen tumor aparente en la próstata (es decir, diagnóstico basado únicamente en una biopsia, sin hallazgos anormales en imágenes o palpación) o enfermedad limitada en un lóbulo De la glándula prostática, un APE sérico <10 ng / mL, y un grado de grupo histológico 1.

Riesgo Intermedio: Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y clínicamente localizado pueden tener un tumor más extenso en la próstata (es decir, involucrar a más de la mitad de un lóbulo de la próstata [T2b] o con enfermedad bilateral [T2c] En el examen inicial o en imágenes), pero sin extensión extraprostática detectable ni afectación de Vesículas Seminales. Además, los pacientes con enfermedad T1 o T2a también se clasifican como si fuese una enfermedad de riesgo intermedio siempre y cuando asocie un APE sérico ≥ 10 y <20 ng / mL, o un grupo 2 o 3 de grado histológico de biopsia (puntuación de Gleason de 7).

Alto Riesgo: Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo tienen una enfermedad más extensa, basada en la presencia de presunta extensión extraprostática en el tacto rectal (T3a) o se clasifican como de alto riesgo debido a un PSA sérico ≥ 20 ng / mL o Un grupo de grados 4 o 5 (puntuación de Gleason de 8 a 10).

Muy alto riesgo: Los pacientes cuya evaluación inicial sugiere una enfermedad localmente avanzada (T3b o T4) con afectación vesicular seminal, fijación tumoral o invasión de órganos adyacentes se clasifican como de riesgo muy alto de progresión o recurrencia. Además, los pacientes con un patrón Gleason primario 5, o con cuatro o más cilindros con un puntaje de Gleason de 8 a 10 (grupo de grados 4 o 5) se clasifican como de riesgo muy alto. La imagen de la pelvis (TAC, RMN, PET) puede ser considerada para aquellas con un riesgo significativo de afectación ganglionar pélvica.

2.13 Manejo

2.13.01 Prostatectomía radical

La Prostatectomía Radical es un tratamiento eficaz en el manejo de cáncer de próstata clínicamente localizado. Sin embargo, debido a las posibles morbilidades perioperatorias, la prostatectomía radical se debe reservar para los pacientes cuya esperanza de vida es de 10 años o más. Se ha documentado tasas de periodo libre de recurrencia bioquímica para 5, 10 y 15 años de hasta 84%, 74% y 66%, respectivamente (Han, Partin 2001). En dicha revisión del Hospital Johns Hopkins se determinó que la probabilidad actuarial de una recurrencia postoperatoria aumentó dependiendo de el estadio clínico inicial, la puntuación de Gleason, el nivel de APE preoperatorio y el estadio patológico. En el análisis de dichos subgrupos la tasa de periodo libre de recurrencia bioquímica para la población con Gleason 8 o mayor fue de 44%, 29%, 15% a 5, 10 y 15 años respectivamente, siendo esta la variable que peor pronóstico conllevó.

Algunos pacientes con riesgo alto o muy alto riesgo pueden seguir beneficiándose de la prostatectomía radical. En un análisis de 842 hombres con puntajes de Gleason 8 a 10 en biopsia sometidos a prostatectomía radical, los predictores de resultado desfavorable incluyeron nivel de APE superior a 10 ng / mL, estadio clínico T2b o superior, puntuación de Gleason 9 o 10, mayor número de cilindros con cáncer de alto grado en las biopsias, o más del 50 % del cilindro con cáncer. Los pacientes que no tenían estas condiciones posterior a la cirugía mostraron mejores tasas de periodo libre de recurrencia bioquímica y supervivencia específica por enfermedad después de una prostatectomía radical en comparación con aquellos con resultados desfavorables (31% vs. 4% y 75% vs 52% respectivamente). (Pierorazio 2012).

Un margen quirúrgico positivo en un espécimen de prostatectomía radical se asocia con un mayor riesgo de recurrencia después de ajustar con otros factores de riesgo conocidos como APE sérico pretratamiento, estadio clínico, Puntuación de Gleason y estadio patológico (nivel de extensión extracapsular, SVI y estado de los ganglios linfáticos pélvicos). De estos factores pronósticos solamente el estado quirúrgico del margen puede ser influenciado por la técnica quirúrgica. La experiencia quirúrgica y la atención cuidadosa a los detalles quirúrgicos, ajustados por las características del cáncer que se está tratando, pueden disminuir las tasas de márgenes quirúrgicos positivos y mejorar el control del cáncer con prostatectomía radical. (Swindler 2005).

Un Margen positivo puede resultar posterior a que el cirujano puede cortar inadvertidamente en la próstata de tal manera que tanto el tumor como el tejido prostático benigno se extienden hasta el borde entintado de la glándula en un tumor confinado a la próstata (pT2), la otra explicación para los márgenes positivos es que el cirujano no ha ido lo suficientemente ancho alrededor de la glándula en ciertas áreas. El área en la que el urólogo tiene el mayor margen de maniobra para obtener tejido blando adicional que rodea a la próstata se encuentra en la región posterolateral correspondiente al haz neurovascular. Al sacrificar el haz neurovascular, pueden extraerse otros milímetros adicionales de tejido blando con la glándula, otra explicación para un margen positivo es que los tumores son tan extensos y / o de alto grado que el tumor dicta los márgenes positivos, en lugar de la cirugía. La explicación final de los márgenes positivos la cual es una de las más frecuentes. se basa en que debido a que la Próstata está rodeada por estructuras vitales, hay un límite en cuanto a lo que el urólogo puede eliminar en ciertos sitios. Esto incluye posteriormente contra el recto, lateralmente contra la pared pélvica y apicalmente al diafragma urogenital. En estas áreas, es frecuente encontrar pequeñas cantidades de tumor que sólo alcanzan el borde entintado de la glándula. Aunque no podemos determinar con certeza cuánto tumor está en el otro lado de la tinta y se deja en el interior del paciente, en muchos casos, parece que, si se hubiese quitado sólo una pequeña cantidad de tejido blando adicional, los márgenes podrían haber sido negativos. Desafortunadamente, en muchos sitios, este tejido blando adicional no puede eliminarse sin una morbilidad significativa. (Epstein 1993).

En cuanto a la decisión de realizar Disección pélvica ganglionar (DPLG), esta debería ser orientada por la probabilidad de asociar metástasis a ganglios pélvicos, la disección de los ganglios linfáticos pélvicos es crítica en dos enfoques principalmente, ya sea como una modalidad de estadificación o como intervención terapéutica. Debido a la migración en estadio, la prevalencia de metástasis ganglionares es baja en el momento de la prostatectomía radical, por lo tanto, la mayoría de los pacientes no reciben ningún beneficio de este procedimiento. Además, se ha demostrado que DPLG aumenta la morbilidad y el costo de la prostatectomía radical este hallazgo argumenta en contra del uso rutinario de este procedimiento, y sugiere que si la predicción exacta de la invasión de ganglios linfáticos es posible, DPLG podría omitirse en pacientes con baja probabilidad de metástasis nodales. (Caggiano et al)

Caggiano et al, desarrollaron un nomograma preoperatorio para la predicción de metástasis de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, un modelo trivariable que incluye estadio clínico, puntuación de Gleason, y nivel de APE sérico, las guías de la NCCN 2017 eligió el 2% como límite para realizar la DPLG, ya que esto evita el 47.7% de las DPLG's con la posibilidad o riesgo de desatender 12.1% de ganglios linfáticos pélvicos positivos.

La DPLG debe realizarse usando una técnica extendida. Una Disección ganglionar pélvica extendida incluye la resección de todo tejido ganglionar de un área limitada anterior por la vena ilíaca externa anterior, la pared lateral pélvica lateralmente, la pared de la vejiga medialmente, el piso de la pelvis posteriormente, el Ligamento de Cooper distalmente y la Arteria Ilíaca Interna próximamente. La eliminación de más ganglios linfáticos utilizando la técnica extendida se ha asociado con una mayor probabilidad de encontrar metástasis de ganglios linfáticos, proporcionando así estadificación más completa.(Joslyn 2006). No se especifican reglas estrictas en la clasificación TNM en relación al número mínimo de ganglios linfáticos requeridos para presentar adecuadamente a un paciente como pN0, pero el suplemento TNM informa que al menos 8 ganglios linfáticos se examinan habitualmente para clasificar pN0.

Basándose en estudios recientes , se puede inferir que las metástasis ocultas de los ganglios linfáticos se detectarán en aproximadamente el 5-6%, 20-25% y 30-40% de pacientes con cáncer de próstata de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. (Heidenreich A 2007).

2.13.02 Radioterapia

Radioterapia con Haz Externo (Teleterapia).

La radioterapia administrada por técnicas de haz externo es una segunda opción de tratamiento para los hombres con Cáncer de Próstata clínicamente localizado. Con la disponibilidad de sofisticados sistemas de planificación de tratamiento y enfoques guiados por imágenes, se han alcanzado avances significativos en la radioterapia, permitiendo que dosis más altas se administren de forma más segura y mejoras concomitantes en los resultados de supervivencia libre de enfermedad. Estas técnicas han permitido una escalada más segura de la dosis, y los resultados de los ensayos aleatorios han sugerido que la escalada de dosis se asocia con mejores resultados bioquímicos.(Kuban DA 2008).

Kuban y colegas publicaron un análisis sobre su escalada de dosis estudio de 301 pacientes con cáncer de próstata estadio T1b a T3. La ausencia de fracaso bioquímico o clínico fue mayor en el grupo asignado al azar a 78 Gy en comparación con 70 Gy (78% vs. 59%, P = 0,004) con un seguimiento medio de 8,7 años. La diferencia fue aún mayor entre los pacientes con PSA diagnóstico > 10 ng / mL (78% vs. 39%, P = 0,001). Brindados de estos hallazgos, la dosis convencional de 70 Gy ya no se considera adecuada. Una dosis de 75,6 a 79,2 Gy en fracciones convencionales a la próstata (con o sin vesículas seminales) es apropiada para pacientes con cáncer de bajo riesgo. Los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo deben recibir dosis de hasta 81.0 Gy (Eade TN 2007).

La radioterapia de haz externo modulada por intensidad (IMRT) se ha convertido en un modo estándar de tratamiento y ha facilitado la aplicación de mayores niveles de dosis de radiación ≥ 80 Gy, con menores riesgos de toxicidad tardía en el recto y en la orina. Tales tratamientos, junto con la guía de imágenes, han permitido el uso rutinario de márgenes más estrechos, incorporando tejido menos normal dentro de la región de dosis alta y llevando a nuevos decrementos en toxicidades tardías. (Zelefsky 2008)

En algunos casos, la terapia de deprivación androgénica puede ser utilizada en varios contextos: para mejorar la erradicación local de tumores localmente avanzados mediante la reducción del tamaño del tumor, eliminar los clonógenos tumorales intrínsecamente resistentes a la radioterapia por deteriorar las vías de reparación del ADN y / o reducir el volumen prostático en un 30% , lo que mejora la capacidad de proporcionar niveles máximos de dosis de radiación sin exceder la tolerancia para el tejido normal circundante. La terapia hormonal también tiene un efecto favorable sobre la enfermedad micrometastásica que puede estar presente en el momento del diagnóstico en hombres con tumores de alto riesgo.(Bolla M 2010.)

En cuanto a la evidencia a la fecha mas sólida sobre radioterapia post prostatectomía, cabe resaltar que esta fundamentada principalmente en tres estudios aleatorizados,(SWOG 8794, EORTC 22911, Aro 96-02) en los cuales se basan las guías de manejo recomendadas por la Asociación Americana de Urología, a continuación se realizara una reviso y análisis de dichos estudios.

EL estudio SWOG 8794, fue un estudio aleatorizado que evaluó la Radioterapia Adyuvante en pacientes con Cáncer de Próstata estadio Patológico T3NOMO, el cual enroló un total de 431 pacientes en un periodo comprendido entre 1988 a 1997 con una media de seguimiento de 12.7 años para el grupo de pacientes que recibió Radioterapia y de 12.5 años para el grupo asignado a observación con el objetivo principal de evaluar supervivencia libre de metástasis.

Los pacientes elegibles con Cáncer de Próstata T1-2 clínico tuvieron que haber sido sometidos a prostatectomía radical dentro de las 16 semanas antes de la asignación al azar y tener al menos un criterio de enfermedad T3 patológica como extensión tumoral extracapsular, márgenes positivos o invasión de vesículas seminales; un nivel indetectable de Antígeno Prostático Especifico no fue necesario como criterio de inclusión además no existo revisión central patológica .

De un total de 425 pacientes elegibles para la aleatorización, 214 fueron incluidos en el grupo a recibir Radioterapia adyuvante, la cual se administró Dentro de los 10 días hábiles siguientes a la aleatorización, a recibir una dosis de 60 a 64 Gy al lecho prostático con un fraccionamiento de 2 Gy por fracción . Los volúmenes de tratamiento incluyeron el lecho prostático y los tejidos paraprostáticos.

En cuanto al objetivo primario de estudio desde que se publicaron los primeros resultados del en 2006, de los 211 sujetos asignados al azar en el grupo de observación, 114 (54%) murieron o desarrollaron enfermedad metastásica (mediana de supervivencia libre de metástasis 12,9 años) y de los 214 sujetos aleatorizados a recibir radioterapia adyuvante, 93 (43%) alcanzaron el objetivo de primario del estudio (mediana supervivencia sin metástasis 14,7 años)($p \leq 0,016$). La enfermedad metastásica se informó en 37 sujetos en el grupo de observación frente a 20 en el grupo de radioterapia adyuvante. Estos datos indican que el número de hombres con enfermedad T3 patológica que deben ser tratados con radioterapia adyuvante para prevenir 1 caso de enfermedad metastásica en un seguimiento mediano de 12,6 años es 12,2 hombres.

La progresión bioquímica se definió como un aumento en la concentración del APE a más de 0,2 ng / L, medido en dos ocasiones separadas por lo menos 2 semanas después de que se midió el valor postoperatorio más bajo, .la supervivencia libre de progresión bioquímica se midió desde la asignación al azar hasta lo que ocurriera a: primera progresión bioquímica o clínica; Inicio de cualquier tratamiento para el cáncer de próstata en ausencia de progresión definida por el protocolo; O muerte por cualquier causa.

En relación a supervivencia global, de los 211 sujetos en el grupo de observación sólo el grupo 110 (52%) murieron y de los 214 en el grupo de radioterapia adyuvante 88 (41%) murieron . La mediana de supervivencia global en los grupos de observación y de radioterapia adyuvante fue de 13,3 y 15,2 años, respectivamente. El cociente de riesgo para la supervivencia global con radioterapia adyuvante fue de 0,72 (IC del 95%: 0,55, 0,96; $p \leq 0,023$). El número de hombres con enfermedad T3 patológica que deben ser tratados con radioterapia adyuvante para prevenir 1 muerte en una mediana de seguimiento de 12,6 años es de 9,1.

En el análisis de subgrupos el riesgo de metástasis o muerte es mayor para aquellos con un Antígeno Prostático Específico detectable que reciben radioterapia en comparación con aquellos con un APE Antígeno Prostático Específico indetectable que reciben radioterapia($p = 0,03$), y en el caso de los hombres con un APE no detectable postoperatorio el retraso mediano en el tiempo de recurrencia del APE fue sustancial en más de 7 años.

En cuanto a la toxicidad La sensibilidad y la urgencia de los movimientos intestinales fueron significativamente más frecuentes en el punto de 6 semanas (47% vs 5%) en el grupo de radioterapia, pero en 2 años hubo poca diferencia entre los grupos. La frecuencia urinaria fue más comúnmente observada en el grupo de radiación, pero no hubo diferencias en la tasa de disfunción eréctil (común en ambos grupos) entre los grupos. El 3,3% de los pacientes irradiados postoperatorios desarrollaron eventos adversos de grado 3 o superior, como sangrado rectal o proctitis, en comparación con el 0% de los pacientes del grupo de observación ($p = 0,002$).

La incidencia de estenosis uretral fue significativamente mayor en el grupo de Radioterapia postoperatoria (17,8 vs 9,5%, $p = 0,02$). La incontinencia urinaria total ocurrió en el 6,5% de los hombres en el grupo de RT, en comparación con el 2,8% de los hombres en el grupo de observación ($p = 0,11$).

Posterior a un periodo de seguimiento mayor a 10 años este estudio logró demostrar, que la radioterapia adyuvante entregada con un total de dosis relativamente modesta utilizada a finales de 1980 reduce significativamente el riesgo de metástasis en un hombre con evidencia patológica de enfermedad extraprostática después de la prostatectomía radical.

Es de suma importancia resaltar que la extensión de la enfermedad en pacientes durante las primeras dos décadas de seguimiento pudo haber sido de un volumen mayor que en pacientes contemporáneos, aumentando potencialmente las diferencias en los resultados entre los brazos de tratamiento. El equilibrio frente a este sesgo puede ser la dosis de radiación utilizada. Las dosis contemporáneas más altas de radioterapia pueden tener mayores diferencias en los resultados.

En la práctica clínica ante el contexto en el que el paciente se presente con hallazgos patológicos adversos que evidencien enfermedad extraprostática y que además asocie un Antígeno Prostático Específico indetectable postquirúrgico, es común ver en los clínicos la estrategia de dar seguimiento al antígeno prostático y reservar la radioterapia para el momento en que el APE supere un umbral (1.5 ng/mL), este proceder conocido como radioterapia de rescate. Los datos que revelan este estudio indican que el enfoque de radioterapia de rescate puede colocar al paciente en un mayor riesgo de metástasis y muerte.

Por lo tanto los resultados del estudio SWOG 8794 apoyan firmemente la Radioterapia adyuvante en pacientes con hallazgos patológicos adversos, y que esta conducta tiene un impacto estadísticamente significativo en periodo libre de metástasis, recurrencia bioquímica y supervivencia global. Es importante enfatizar que en este estudio, además de incluir una población relativamente pequeña en comparación con otros que se discutirán más adelante en la revisión, no se tomó como criterio de inclusión un APE indetectable postquirúrgico además que no hubo revisión central de la patología por expertos lo cual conlleva a posibles sesgos. Además que el beneficio de la radioterapia adyuvante se mantuvo a pesar de la utilización de la radioterapia de rescate y de la hormonoterapia en el grupo de observación.

En adición de los resultados obtenidos en los objetivos principales en Cáncer de Próstata (metástasis y supervivencia), todas las demás medidas de recurrencia de la enfermedad fueron mejoradas con radioterapia adyuvante. Para los hombres con un PSA no detectable postoperatorio el retraso mediano en el tiempo de recurrencia de PSA fue sustancial en más de 7 años.

El estudio EORTC 22911 fue un estudio aleatorizado fase 3, realizado entre los años de 1992 y 2001 con una mediana de seguimiento de 10.6 años que evaluó la Radioterapia adyuvante con Cáncer de Próstata con estadio patológico pT2-3N0, con el objetivo principal de evaluar supervivencia libre de recurrencia bioquímica, enroló un total de 1005 pacientes quienes posterior a la prostatectomía radical, 503 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir irradiación externa postoperatoria inmediata y 502 pacientes asignados a una política de esperar ver con tratamiento subsiguiente (irradiación u otro), de rescate retrasado hasta la recaída bioquímica o clínica.

La irradiación inmediata postoperatoria se aplicó al lecho prostático y los Radiooncólogos podían utilizar dosis entre 64-66 Gy con radioterapia conformada tridimensional con o sin técnicas de intensidad modulada.

La progresión bioquímica se definió como un aumento en la concentración del APE a más de 0,2 ng / L, medido en dos ocasiones separadas por lo menos 2 semanas después de que se midió el valor postoperatorio más bajo, la supervivencia libre de progresión bioquímica se midió desde la asignación al azar hasta lo que ocurriera primero: progresión bioquímica o clínica; Inicio de cualquier tratamiento para el cáncer de próstata en ausencia de progresión definida por el protocolo; O muerte por cualquier causa. La recurrencia bioquímica se definió como una elevación en la concentración del Antígeno Prostático Específico mayor a 0.2 ng/mL cuantificado en dos ocasiones con dos semanas de separación entre ambos. La supervivencia libre de progresión bioquímica se midió desde la asignación al azar a lo que primero se presentara progresión bioquímica o clínica; Inicio de cualquier tratamiento para el cáncer de próstata en ausencia de progresión definida por el protocolo; O muerte por cualquier causa.

Posterior a una mediana de seguimiento de 10.6 años 198 (39,4%) pacientes en el grupo de irradiación postoperatoria inmediata y 311 (61,8%) en el grupo de observación tuvieron progresión bioquímica o progresión clínica o murieron ($p < 0,0001$).

Por lo tanto, la supervivencia libre de progresión bioquímica mejoró significativamente con la irradiación postoperatoria en comparación con la política de esperar y ver. A los 10 años, la supervivencia libre de progresión bioquímica acumulada fue del 60,6% para el grupo de irradiación postoperatoria y del 41,1% el grupo de esperar y ver.

De los datos reportados en cuanto a la toxicidad 46 episodios de toxicidad aguda de grado 3 y dos episodios de toxicidad aguda de grado 4 se observaron entre los 457 pacientes asignados al azar al brazo RT adyuvante. La RT fue interrumpida por toxicidad en 14 pacientes. A los cinco años, la incidencia acumulada de toxicidad grado 3 fue del 4,2% (IC del 98%) en el brazo de RT adyuvante y del 2,6% (IC del 98%) en el brazo de observación ($p = 0,073$).

Sin embargo, la incidencia acumulada de toxicidad de cualquier grado fue significativamente mayor en el brazo de RT con adyuvante en comparación con la observación (64,9% frente a 54,3%, $p = 0,005$).

De los 265 pacientes que tuvieron progresión clínica o bioquímica en el grupo de esperar y ver, 218 siguieron recibiendo un tratamiento activo, 44 permanecieron en la política de espera tras la progresión bioquímica. La irradiación fue el primer tratamiento de rescate activo en 155 pacientes en el grupo de esperar y ver. De los 132 pacientes que recayeron en el grupo de irradiación postoperatoria, 102 recibieron un tratamiento activo, 25 fueron remitidos a una política de espera después de la progresión bioquímica. En el grupo de observación, la concentración media de PSA que desencadenó la iniciación de un tratamiento de recuperación activo fue de $1,7 \mu\text{g} / \text{L}$ en comparación con $5,7 \mu\text{g} / \text{L}$ en el grupo de irradiación postoperatoria. El tratamiento de rescate activo se inició a una mediana de 2,9 años después de la entrada del estudio para los 228 pacientes en el grupo de esperar y ver 4,2 años después de la entrada para los 102 pacientes en el grupo de irradiación postoperatoria.

La tasa acumulativa de recidiva loco regional a los 10 años fue del 16,6% (95% IC 13,1-20,1) en el grupo de esperar y ver irradiación postoperatoria y del 7,3% (4,9-9,8) en el grupo de espera y ver Radioterapia adyuvante. Las proporciones de pacientes desarrollaron metástasis a distancia en cada grupo (55 [11,0%] en el grupo de irradiación postoperatoria frente a 57 [11,3%] en el grupo de espera y HR 0,99 [IC 95% 0,67 -1,44]; $p = 0,94$). Las tasas acumulativas a 10 años de metástasis a distancia fueron 10,1% (95% IC 7,2-13,0) y 11% (8,0-14,0), respectivamente.

La supervivencia global no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento, lo que se traduce en una supervivencia a los 10 años del 76,9% en el grupo de irradiación postoperatoria, en comparación con el 80,7% del grupo de esperar y ver ($p = 0,2024$).

La mortalidad por cáncer de próstata tampoco difirió significativamente entre los grupos. La tasa de mortalidad por cáncer de próstata acumulada a los 10 años fue de 3,9% (IC 95% 2,0-5,7) con irradiación postoperatoria versus 5,4% (3,2-7,5) con la política de esperar y ver.

La irradiación postoperatoria mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión clínica en los pacientes con cáncer de próstata pT2-3 con margen quirúrgico positivo R1 en comparación con la política de esperar y ver ($P = 0,008$), pero no en aquellos con cáncer pT3 y con margen quirúrgico negativo ($p = 0,45$). Tanto los grupos de margen quirúrgico negativo (R0) como positivo (R1) tienen mejor supervivencia libre de progresión bioquímica con irradiación postoperatoria que con la política de esperar y ver (diferencia entre los pacientes con cáncer de pT3R0, $p = 0,0009$, con pT2R1, $p = 0,0004$ y con pT3 R1, $p < 0,0001$), pero el beneficio parece menor para los pacientes con márgenes negativos.

En cuanto a la edad , el estudio demostró que existe beneficio en el periodo libre de progresión bioquímica cuando la irradiación postoperatoria es practicada a pacientes de 70 años o menos, y en cuanto a supervivencia global no hubo diferencia significativa entre pacientes mayor o menores de 70 años, sin embargo si se observó un beneficio en los los pacientes menores de 70 años con una supervivencia libre de progresión bioquímica mejorada ($p < 0 \cdot 0001$). Para la supervivencia clínica libre de progresión, la irradiación postoperatoria parece ser perjudicial para los pacientes de 70 años o más en comparación con la política de esperar y ver ($p = 0 \cdot 0115$), mientras que parece ser beneficioso para los pacientes menores de 70 años ($p = 0 \cdot 0013$).

En resumen general podemos analizar de los resultados del estudio mencionado previamente que entre los pacientes que recibieron irradiación postoperatoria tuvieron significativamente mayor supervivencia libre de progresión bioquímica que aquellos en la política de esperar y ver, esto en un periodo de seguimiento de 5 años. Sin embargo, la diferencia entre grupos en la supervivencia libre de progresión clínica no se mantuvo después de 10 años, y no se observó ningún efecto sobre las metástasis a distancia ni sobre la supervivencia global. T, también se logró demostrar que los pacientes con enfermedad pT3 y los márgenes quirúrgicos negativos podrían no beneficiarse tanto de la irradiación como aquellos con márgenes positivos, y en cuanto a la edad, la irradiación postoperatoria mejora significativamente la supervivencia libre de progresión bioquímica y el control local, y podría mejorar la supervivencia libre de progresión clínica en pacientes menores de 70 años y aquellos con márgenes quirúrgicos positivos, aunque podría tener un riesgo perjudicial en pacientes de 70 años o más.

El estudio ARO 96-02 es un estudio alemán, que incluyó un total de 388 pacientes de 22 institutos, aleatorizados a recibir Radioterapia postoperatoria inmediata o asignados a observación con el objetivo principal de evaluar la hipótesis de que la radioterapia inmediata posterior de la prostatectomía radical mejora la no evidencia de enfermedad bioquímica en pacientes con tumores pT3 con APE indetectable después de prostatectomía radical y con alto riesgo de progresión tumoral.

La RT se inició una mediana de 81 días (rango, 64 a 211 días) después de la cirugía y duró una mediana de 44 días (rango, 42 a 47 días). La dosis total fue de 60 Gy (rango, 26 a 66 Gy); 82% recibieron la dosis prevista.

Con una mediana de seguimiento de 53,7 meses se registraron un total de 105 casos de recurrencia bioquímica, 67 en el grupo de espera y 38 en el grupo de RT. El objetivo primario previsto, la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años, fue significativamente mayor en el grupo de irradiación, 54% en el grupo de observación y 72% en el grupo que recibió radioterapia, y en cuanto a presentación de metástasis se documentaron 15 pacientes (4.9%) en el grupo de observación y 4 pacientes (2%) en el grupo de Radioterapia, sin embargo se necesitan mas años de seguimiento en este rubro para evaluar si existe un beneficio estadísticamente significativo.

Los datos reportados en cuanto a Toxicidad la incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior fue de sólo el 0,3% . Un paciente desarrolló una estenosis uretral en el brazo de observación, en comparación con dos pacientes en el brazo de Radioterapia Adyuvante ART.Las tasas de toxicidad en vejiga de grado 3 y grado 2 fueron de 3% y 12%, respectivamente. No se observó toxicidad rectal grado 3 aguda. La tasa de toxicidad tardía en vejiga de grado 2 y 3 fue de 16% y 2%, respectivamente con radioterapia, mientras que la tasa de toxicidad tardía rectal de grado 2 fue del 10%.En este ensayo no se evaluó la incontinencia urinaria.

Tomando como referencia la Última guía de Radioterapia postprostatectomía vigente desde el año 2013 de la Asociación Americana de urología, se analizarán los resultados en subgrupos de investigación entre los 3 estudios mencionados anteriormente, se toma como referencia esta guía ya que en ninguno de los 3 estudios no se realizaron análisis de subgrupos en todos los resultados, los análisis de subgrupos, deben ser interpretados con cautela y su utilidad es principalmente generar hipótesis y guiar nuevas direcciones de investigación, no para probar hipótesis. (Thompson I 2013).

Margenes Positivos :

Margen quirúrgico positivo.

Los tres estudios informaron una mejora estadísticamente significativa en periodo libre de recurrencia bioquímica entre los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos que recibieron RT en comparación con los pacientes que no la recibieron. Además, tanto el estudio de SWOG 8794 como el de y EORTC 22911 informaron de una mejora significativa en la supervivencia libre de recurrencia clínica entre los pacientes que recibieron RT (este resultado no fue abordado por ARO 96-02).

Sólo el estudio EORTC 22911 informó sobre los datos de supervivencia general para este subgrupo; No hubo diferencias en la supervivencia global entre los pacientes que recibieron RT o no.

Los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos constituyeron la mayoría en EORTC 22911 (62,2% del grupo de RTART, 63% del grupo ProstatectomíaRP Radical solamente) y en ARO 96-02 (68% del grupo RTART, 61% del grupo Prostatectomía RadicalRP solamente). SWOG 8794 no informó el número de pacientes con márgenes positivos por separado, pero informó que el 67% de los pacientes en el grupo de ART y 68% en el grupo de RP sólo tenía enfermedad que se extendió más allá de la cápsula o tenía márgenes positivos.

Margen quirúrgico negativo:

Entre los pacientes con márgenes quirúrgicos negativos, EORTC 22911 informó que el uso de la RT no mejoró las tasas clínicas de periodo libre de recurrencia bioquímica y disminuyó significativamente la supervivencia global. Aunque EORTC 22911 informó una mejora significativa en periodo libre de recurrencia bioquímica con Radioterapia en este subgrupo, ARO 96-02 no informó ninguna mejora con Radioterapia y el.

SWOG 8794 no abordó los resultados entre los pacientes con márgenes negativos.

Invasión de la vesícula seminal (IVS):

En los pacientes con IVS, el estudio SWOG 8794 y el EORTC 22911 informaron de un beneficio significativo en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica con radioterapia. Sin embargo, la radioterapia no mejoró periodo libre de recurrencia clínica en cualquiera de los estudios , periodo libre de metástasis en SWOG 8794 o la supervivencia global en EORTC 22911. Además, el estudio ARO 96-02 no informó sobre diferencia en supervivencia libre de recurrencia bioquímica con la Radioterapia entre los pacientes con IVS.

Ausencia de SVI. Sólo EORTC 22911 informó sobre los pacientes sin IVS y los resultados son exactamente los mismos que para los pacientes con IVS, ósea mejor supervivencia libre de recurrencia bioquímica, pero no hay diferencia en periodo libre de recurrencia clínica o la supervivencia global.

Extensión extraprostática (EEP).

Los estudios de EORTC 22911 y ARO 96-02 reportaron una supervivencia libre de recurrencia bioquímica significativamente mejorada con el uso de radioterapia post operatoria entre pacientes con EEP. Sin embargo, el estudio EORTC 22911 no informó diferencias, en la supervivencia libre de recurrencia clínica o la supervivencia global. SWOG 8794 no informó sobre este subgrupo.

Ausencia de EEP.

Sólo el estudio EORTC 22911 informó sobre los resultados entre los pacientes sin EEP, siendo . Similares los resultados a los pacientes con EEP, el uso de RT entre los pacientes sin EEP mejoró significativamente el periodo libre de recurrencia bioquímica pero no la supervivencia libre de recurrencia clínica o la supervivencia global.

Puntuación Gleason.

Los estudios EORTC 22911 y ARO 96-02 ambos informaron significativamente mejor supervivencia libre de recurrencia bioquímica con el uso de Radioterapia entre pacientes con Gleason 2-6 . El estudio SWOG 8794 no informó sobre diferencias, en supervivencia libre de metástasis con el uso de la Radioterapia en este subgrupo.

En la población con Gleason 7-10: ARO 96-02 informó una mejora significativa en supervivencia libre de recurrencia bioquímica con el uso de RT entre los pacientes con Gleason 7-10 . El estudio EORTC 22911 informó entre pacientes que recibieron Radioterapia beneficio una mejora en supervivencia libre de recurrencia bioquímica en los pacientes con Gleason 7 que no se reflejó significancia estadística y no hubo ninguna diferencia estadísticamente los pacientes con Gleason 8 -10. El estudio SWOG 8794 informó sobre una mejora estadísticamente significativa en periodo libre de metástasis con Radioterapia entre los pacientes con Gleason 7-10.

Edad del paciente.

El estudio EORTC 22911 reportó resultados de los pacientes menores de 65 años de edad, de 65 a 69 años y de 70 años y más. En los pacientes menores de 65 años, el uso de la Radioterapia, dió lugar a mejoras significativas en supervivencia libre de recurrencia bioquímica y supervivencia libre de recurrencia clínica.

Entre los pacientes de 65 a 69 años, el uso de la Radioterapia resultó en mejoras significativas en supervivencia libre de recurrencia bioquímica pero no clínico. Entre los pacientes de 70 años o más, el uso de rRadioterapia no mejoró la supervivencia libre de recurrencia bioquímica o la supervivencia libre de recurrencia clínica y, de hecho, pareció empeorar la supervivencia global ($p < 0,05$). No está claro si el empeoramiento de la supervivencia global fue el resultado de un efecto perjudicial no reconocido de la rRadioterapia en hombres mayores.

Los resultados de los tres estudios planteados previamente en la actualidad son tomados como referencia en la toma de decisiones en cuanto a la indicación, dosis y planificación de la radioterapia post prostatectomía.

Una de las principales puntos a resaltar de los tres estudios es que en los tres hubo criterios muy diferentes para definir la recurrencia bioquímica posterior a la radioterapia, en el estudio EORTC se definió: aumento de APE de 0.2 ug/L por encima del nivel mas bajo de APE postoperatorio; en el estudio SWOG 8794 se definió : en hombres con nivel de APE postoperatorio ≤ 0.4 ng/ mL, cualquier cuantificación por encima de ese nivel se determinaba como recurrencia bioquímica; y en el estudio aleman ARO 96-02 se definió: cualquier cuantificación de APE detectable con una confirmación separado por tres meses; sin embargo en el año 2006 el consenso de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) publicado por Roach y colaboradores y se concluyen que para la radioterapia externa, la definición acordada por consenso por la ASTRO 2005 es APE por encima de 2 ng/ml

sobre el valor NADIR y esto tiene los mejores valores de sensibilidad (72–74%) y especificidad (71–83%) para el fracaso clínico y a distancia.(Roach M y col 2006). Por lo tanto para efectos de esta investigación se utilizará dicha definición de recurrencia bioquímica posterior a Radioterapia.

Cabe resaltar que , en los estudios mencionados previamente, en los pacientes tratados con radioterapia postoperatoria sus campos de irradiación incluyeron solamente el lecho prostático lo que lleva al desafío terapéutico de seleccionar adecuadamente los paciente a los que se les ofrecerá radioterapia pélvica postoperatoria; en vista de un probable mayor tasa de complicaciones esperada debido al aumento de los volúmenes de tratamiento, y la falta de cualquier estudio que aborde adecuadamente esta cuestión, se sugiere que los nodos regionales no deben ser irradiados electivamente para los pacientes con cN0 / pNx.(Dirix P et al 2006).

En cuanto a la población de pacientes quienes se le reportan afectación ganglionar posterior a la prostatectomía Radical + Disección Pelvica Ganglionar (DPLG,) .Aunque la invasión de ganglios linfáticos es considerada por muchos como una enfermedad sistémica, algunos pacientes pueden ser curados por la cirugía siempre que los ganglios sean mínimamente invadidos (Burkhard FC et al 2006). Considerando que el papel de la radioterapia nodal adyuvante en esta situación es objeto de debate, se puede dar cierto apoyo a la irradiación de los ganglios linfáticos pélvicos a una dosis electiva cuando son invadidos por el tumor, comentado lo anterior existen publicaciones interesantes que son necesarias de analizar.

Un reciente análisis retrospectivo de una única institución, que incluyó un total de 250 pacientes, quienes fueron sometidos a Prostatectomía Radical + DPLG , con confirmación patológica de afectación ganglionar por Cancer de Próstata, y subdividieron a los pacientes en dos grupos de tratamiento a recibir : Radioterapia Adyuvante + terapia de depravación androgenica (TDA) vs TDA sola. En el grupo e Radioterapia adyuvante un 26%(n=34) fueron tratados al lecho prostático solamente, y un 74 % (n=95) tratados al lecho prostático + pelvis con una dosis total media de al grupo de lecho prostático de 66.6 Gy y 66.6 Lecho + pélvis .Con una mediana de seguimiento de 5 años este estudio demostró por primera vez que el tratamiento combinado adyuvante con Radioterapia + TDA después se asocia con un mejor resultado a largo plazo en términos de supervivencia libre recurrencia bioquímica y supervivencia especifica por cáncer comparado con TDS adyuvante sola.(Da Pozzo 2009).

Sin embargo, este estudio presenta limitación en cuanto un posible sesgo de selección de pacientes principalmente debido a su diseño retrospectivo e inigualable. De hecho, los pacientes tratados con RT adyuvante fueron aquellos afectados por una enfermedad más agresiva. Por esta razón, no se demostró ningún efecto de la RT adyuvante sobre la supervivencia especifica del cáncer en los análisis de supervivencia univariante. Pero si hubo ganancia significativa en la precisión predictiva cuando RT adyuvante se incluyó en modelos multivariables que predicen la supervivencia libre de recurrencia bioquímica y específica del cáncer (ganancia: 3,3 y 3%,

respectivamente ,ambas con $p=0.001$).Comentando lo anterior los resultados de este estudio deben ser interpretados con cautela.

En otra serie retrospectiva, Briganti et al. Evaluaron el efecto de la RT adyuvante en el cáncer de próstata con evidencia patológica de afectación ganglionar, incluyendo dos cohortes homogéneos de pacientes emparejados expuestos a RT adyuvante más HT o HT adyuvante solo después de la cirugía. En esta serie de Milán y Jacksonville un total de 703 pacientes fueron tratados, con una mediana de seguimiento de 95 meses. Los pacientes fueron emparejados por edad en la cirugía, estadio T patológico y puntuación de Gleason, número de ganglios resecados eliminados positivos, estado del margen quirúrgico y duración del seguimiento. La ventaja de supervivencia global fue del 19% a favor de la radioterapia adyuvante más el tratamiento hormonal en comparación con el tratamiento hormonal solo. Del mismo modo, las tasas de supervivencia más altas asociadas con la combinación de HT más RT se encontraron cuando los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el número ganglios con grado de invasión tumoral nodal (Llamados con ≤ 2 vs >2 nodos positivos, todos $p= 0.006$). (Briganti et al 2011).

Un análisis secundario del subexposo de los pacientes post prostatectomía radical incluidos en el estudio RTOG 85-31, un ensayo de fase III que comparaba la radioterapia externa estándar más TDA inmediata vs Radioterapia sola , encontró una ventaja de control bioquímico para los pacientes que recibieron terapia de combinación en comparación con los hombres tratados con Radioterapia sola . Con una mediana de seguimiento de 5 años, la supervivencia libre de progresión para los hombres tratados con terapia combinada se estimó en un 65%, en comparación con el 42% en los hombres tratados con RT sola ($p = 0,002$). (Lawton CA 2005).

2.13.03 Definición de volúmenes de tratamiento

El consenso EORTC comenzó con el análisis de las localizaciones de recidivas locales después de la prostatectomía radical y las extensiones de extensiones tumorales extracapsulares se encuentran en las series quirúrgicas (Poortmanns et al., 2007). Sin embargo ha señalado que, aún realizando el contorno siguiendo lo estipulado por la EORTC da lugar a una considerable variabilidad residual interobservador. (Poortmanns et al., 2007).

Croke et al. analizaron el acuerdo de los volúmenes objetivo clínicos para 20 pacientes con cáncer de próstata postoperatorio contorneados de acuerdo con las cuatro guías mencionadas y encontraron que los volúmenes de blancos clínicos según la guía EORTC eran significativamente menores que los de las otras pautas. En comparación con los volúmenes de tumores macroscópicos en la resonancia magnética (RM) preoperatoria, los volúmenes objetivo clínicos no cubrieron el tumor bruto en 16 de 18 pacientes en una extensión variable,

independientemente de la directriz utilizada. La próstata completa en la RM preoperatoria estaba cubierta por el volumen objetivo clínico de acuerdo con las diferentes pautas en ninguno de los pacientes. Especialmente, la base prostática y los aspectos posteriores de la cápsula de próstata estaban mal cubiertos. (Croke et al. 2012)

Aunque la imagen preoperatoria puede no ser altamente predictiva para la localización de las recurrencias postoperatorias, estos datos deben de alertar al médico tratante de no escoger volúmenes de tratamiento pequeños en las direcciones superior y posterior donde los límites anatómicos son menos definidos que en las direcciones lateral, anterior e inferior.

La guía RTOG modificó ese límite para que la CTV no tuviera que extenderse más de 3-4 cm por encima del nivel de la sínfisis en general. Los restos de vesículas seminales deben ser incluidos en el volumen objetivo clínico de acuerdo con el consenso RTOG. los límites? ¿cuales se definieron de la siguiente manera (Mickalski et al 2010).

- **El límite caudal posterior** = borde anterior de la pared rectal y el elevador ano, puede ser algo cóncavo alrededor de la cara anterior o lateral del recto.
- **El límite craneal posterior** = Incluye la fascia mesorrectal.
- **Los límites caudales laterales**= son los bordes mediales de los músculos elevador del ano y el músculo obturador interno.
- **Los bordes laterales - craneales** = se definen por la fascia sacro-rectogenitopúbica.
- **Los bordes anteriores** = bordes posteriores de los huesos púbicos inferiormente. Por encima del aspecto superior del hueso púbico, el CTV se retrae posteriormente y abarca los 1-2 cm de la pared posterior de la vejiga al mínimo.
- En el caso de enfermedad residual o recurrente, el tumor macroscópico debe incluirse con un margen de 1 cm según las pautas de Toronto. Además, deben incluirse clips quirúrgicos fuera de los límites anteriores, excluyendo los clips de vasos de alta linfadenectomía.

Por otro lado las guías de la EORTC- RTOG (Poortmans et al 2007) definen los siguientes límites para el volumen clínico tumoral (CTV), las siguientes áreas están en mayor riesgo de recaída después de la prostatectomía y por lo tanto debe ser incluido (= lecho prostático):

- Centralmente: la anastomosis uretra-vesical.
- Cranealmente: el cuello de la vejiga.
- Posteriormente: hasta el Recto , pero sin incluir la pared rectal externa, incluyendo cranealmente la parte más posterior del cuello de la vejiga.
- Caudalmente: incluyendo el ápice, 15 mm craneal del bulbo peneano.
- Lateralmente: hasta los haces neurovasculares (si se extraen se debe llegar hasta los músculos ilio-obturatricos).
- Anteriormente: se debe incluir la anastomosis y el eje uretral.

El CTV incluirá las áreas de alto riesgo antes mencionadas con los siguientes márgenes propuestos:

- 5 mm en todas las direcciones (excepto la pared rectal) para tener en cuenta la extensión microscópica;
- 5 mm suplementarios en las direcciones posterior y lateral en presencia de ECE incompleta reseca, pero excluyendo la pared rectal;
- 5 mm suplementarios en la dirección de los márgenes tumorales implicados microscópicamente según lo informado por el patólogo (excepto la pared rectal).

En todos los casos, se debe incluir el sitio original de la base de las vesículas seminales.

En el caso de la participación de las vesículas seminales, se propone incluir su posición original y / o los remanentes (presentes en el 20% de los casos), sin margen adicional y tratados con una dosis más baja (a menos que el caso raro de márgenes involucrados En ese nivel).

En general, el margen de CTV a PTV depende de la experiencia y los procedimientos de cada centro individual. Esto puede reducirse diariamente en la línea de tratamiento de la imagen de tratamiento guiado, pero incluso entonces un mínimo de 5 mm parece ser apropiado para explicar el movimiento del órgano.

En cuanto a las imágenes para la planificación de tratamiento las guías de la EORTC recomiendan realizar una tomografía axial computarizada en el contexto postoperatorio, por otro lado , el volumen objetivo postoperatorio se puede considerar Considerando

que una Resonancia magnética con arpón endorectal y con el uso de medio de contraste podrían ser la herramienta más apropiada y por lo tanto preferida, si está disponible, para los pacientes con recaída local y para la delineación del bulbo peniano .(Miralbell R 2007).

12.13.02 Técnicas de Radioterapia y Nuevos enfoques terapéuticos

Las técnicas de Radioterapia conformales han sido ampliamente empleadas en el tratamiento primario del cáncer de próstata. La Radioterapia conformada en 3D (RTC3D) permite la escalada de dosis sin mayor riesgo de toxicidad genitourinaria y / ó gastrointestinal (Dearnaley et al., 1999).

El papel de las técnicas modernas de radioterapia en el contexto post-prostactomía no está bien definido, debido a la falta de estudios prospectivos en esta área. Algunos ensayos recientes han comparado la distribución de la dosis de RTC-3D y IMRT, con una superioridad de la IMRT con respecto a la cobertura del lecho prostático y la reducción de la dosis de radiación a los órganos a riesgo (Riou et al2012).

Un estudio retrospectivo del Memorial Sloan - Kettering Cancer Center demostró tasas más bajas de toxicidad GI tardía con IMRT que con RTC-3D , con los siguientes resultados: las tasas actuariales a 5 años de toxicidad grado 2 tardía Gastrointestinales y Genitourinarias fueron de 5,2% y 17,0%, respectivamente. en este estudio el IMRT se asoció independientemente con una reducción en la toxicidad del grado 2 GI en comparación con el RTC3D (1,9%, vs 10,2%, p = 0,02). La IMRT no se asoció con una reducción en el riesgo de toxicidad grado 2 GU (IMRT 16,8% vs RTC3D 15,8%, p = 0,86), incontinencia urinaria (IMRT 13,6% vs RTC3D, 7,9%, p = 0,25), o grado 3 de disfunción eréctil (IMRT 26% vs RT3D, 30%, p = 0,82). La toxicidad tardía de GU no fue influenciada por la técnica de RT. Es importante señalar que la mayoría de los pacientes en este estudio fueron tratados con dosis ≥ 70 Gy. (Goenka et al., 2011).Considerando a evidencia antes planteada , se deberían de ofrecer técnicas modernas de RT como IMRT siempre y cuando se tengan disponibles.

III .Pacientes y Métodos

3.1 Justificación del estudio

En Costa Rica el Cáncer de Próstata es el segundo en incidencia por detrás del cáncer de piel, y es la primera causa de muerte por cáncer en varones. El objetivo de tratamiento sigue el principio oncológico de curar la enfermedad a través de la cirugía, quimioterapia y/o radioterapia mientras que se minimiza la toxicidad de estos tratamientos. En la elección de tratamiento con participan múltiples factores, incluyendo el pronóstico del paciente, el estadiaje, la edad del paciente, el grado, localización y extensión del tumor. Una combinación de las modalidades de estas terapias es necesario para optimizar la atención individualizada de cada paciente.

El tratamiento primario más común para la enfermedad localizada es la prostatectomía radical, sin embargo hasta un tercio de los pacientes presentan recurrencia de la enfermedad dentro de los 10 años posteriores a la cirugía. La presencia de márgenes quirúrgicos positivos, extensión extraprostática e invasión a vesículas seminales parecen representar los factores más importantes para presentar recurrencia después de la prostatectomía radical.

La radioterapia externa ha formado parte del tratamiento curativo y paliativo para el cáncer de próstata con probada eficacia y con efectos secundarios tempranos y tardíos aceptables. La radioterapia adyuvante se define como la administración de radioterapia a pacientes post-prostatectomía con un mayor riesgo de recurrencia debido a características patológicas adversas antes de tener evidencia de progresión o recurrencia de la enfermedad.

El papel y el momento óptimo de la radioterapia después de la prostatectomía radical siguen siendo los temas más polémicos e importantes en el tratamiento del cáncer de próstata hoy en día, sin embargo la evidencia internacional está clara en cuanto al beneficio de la radioterapia adyuvante en pacientes con hallazgos desfavorables en la biopsia definitiva de próstata.

Debido a lo anterior se puede demostrar la relevancia del estudio del tema escogido así como el análisis de la radioterapia externa adyuvante como una opción terapéutica disponible según el caso en particular. Además el obtener los resultados a nivel nacional puede permitir realizar una optimización de los recursos y servicios de salud para nuestra población.

3.2 Pregunta de investigación o Hipótesis.

¿Cuál fue la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con factores de riesgo patológicos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013?

3.3 Objetivo General

Describir la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con Cáncer de Próstata tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con factores de riesgo patológicos en el servicio de radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013.

3.4 Objetivos Específicos

6. Identificar los factores de riesgo patológicos que determinaron el tratamiento adyuvante en la población de estudio .

7. Definir los factores de riesgo patológicos asociados a una mayor recurrencia .

8. Determinar el tiempo transcurrido entre la prostatectomía y el inicio de la radioterapia Adyuvante afectaron el periodo libre de recurrencia.

3.5 Población de Estudio

Total de pacientes con Cáncer de Próstata tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante por factores de riesgo patológicos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador lineal durante el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013. Se estima un total de población aproximada de 100 pacientes.

3.6 Criterios de inclusión

Criterios de inclusión:

- (1) Rango de edad : 18 años o mayores
- (2) Género: Masculinos.
- (3) Etnia: No hay restricción
- (4) Pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de Próstata, que cumplan con lo siguiente:
 - (4.1) Uno o mas Factores Patológicos de alto riesgo:
 - A) Margen quirúrgico positivo.
 - B) Extensión extracapsular.
 - C) Vesículas seminales positivas.
 - D) Ganglios positivos.
 - (4.2). Pacientes que hayan tenido como tratamiento inicial Prostatectomía.

3.7 Criterios de exclusión

- (1) Otra histología que no sea adenocarcinoma.
- (2) Enfermedad metastásica demostrada.
- (3) Otra patología oncológica excluyendo Carcinoma Basocelular.

3.8 Periodo de estudio

a. Fecha de enrolamiento 16 setiembre 2017.

b. Periodo de enrolamiento

Para la obtención de las listas de los pacientes durante el periodo de estudio del trabajo, se consultó la base de datos del servicio de Radioterapia del HSJD donde se registra la información de los pacientes referidos para tratamiento con Acelerador Lineal.

Una vez obtenida la identificación de los pacientes, se solicitaron los expedientes al Servicio de Archivo del HSJD y en algunos casos del Hospital México para su correspondiente revisión.

Cuando se tuvo la identificación de cada paciente tratado en el período de estudio, se recolecta la información de las variables, en la hoja de recolección de datos diseñada para este fin. Posteriormente, se confeccionó una base de datos con las variables de la hoja de recolección, para luego evaluar los resultados obtenidos.

3.9 Evaluación de Riesgos-Monitorización de datos-Beneficios de la investigación.

a. Riesgos potenciales:

La investigación se basa en revisión de expedientes, por lo que los riesgos potenciales que pueden presentarse, como la ruptura de confidencialidad de la información recolectada. Sin embargo, para ello se tomarán las medidas necesarias, esto incluye codificación en la hoja de recolección, datos serán recolectados de forma personal por el investigador principal, y se mantendrá bajo completa confidencialidad por parte del investigador principal, lo cual es seguro para prevenir el acceso a la información por parte de personas no autorizadas que pongan en riesgo la privacidad e información del paciente participante en este estudio.

b. Clasificación de riesgo

Este es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, por lo que el riesgo es menor al mínimo: la probabilidad de daño anticipado en la investigación propuesta, no son mayores que las que puedan ocurrir durante la realización de un examen físico de rutina o en la vida diaria.

c. Parámetros de seguridad y eficacia

Los parámetros de seguridad y eficacia en este estudio incluye la codificación en la hoja de recolección de datos, los cuales serán recolectados de forma personal por el investigador principal, dado que la información sólo será recolectada por el investigador principal, se reducen los riesgos que puedan existir para violar la confidencialidad del paciente y se mantendrá la información bajo llave por parte del investigador principal en la Jefatura del Servicio Radioterapia Hospital México, el cual es seguro para prevenir el acceso a la información por parte de personas no

autorizadas que pongan en riesgo la privacidad e información de los paciente participantes en este estudio.

d. Plan de monitoreo de datos

Tanto el tutor institucional, el tutor académico, el investigador principal, unidad de posgrado y autoridades de la Caja Costarricense del Seguro Social, como la jefatura que autorizan la recolección de los datos; así como el CEC HSJD. Todos estos tienen toda la disposición general para solicitar registro de los datos durante el curso de la realización de la investigación. Para una mayor facilidad de monitorización de los datos, estos serán tabulados en tablas en Microsoft Excel, con el fin que las entidades pertinentes puedan tener total acceso a los datos recolectados.

e. Potenciales beneficios potenciales al participante y para la sociedad

Este estudio permite proveer estadísticas recientes sobre los resultados de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata tratados con Prostatectomía Radical y Radioterapia adyuvante en el Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador lineal a el periodo comprendido entre Julio del 2011 a Julio del 2013, siendo la primera investigación sobre esta población en nuestro país, esto permite desde un punto de vista del investigador y a la institución, obtener datos que nos permitan fijar un punto de partida en cuanto al análisis de la experiencia nacional y evaluar objetivamente el tema a estudiar y así identificar debilidades en el manejo institucional de esta patología, las cuales pueden ser corregidas y marcar nuevas metas con el objetivo de poder eventualmente optimizar los protocolos de manejo ofrecer un servicio de mayor calidad a todos los pacientes tratados por esta patología en nuestro país.

f. Descripción de alternativas terapéuticas

En el presente estudio no realizaremos ninguna abordaje terapéutico sobre nuestros pacientes, ya que al ser un estudio observacional descriptivo; solo evaluaremos retrospectivamente, si uso de la radioterapia adyuvante en pacientes con hallazgos patológicos adversos posterior a Prostatectomía radical tiene un impacto positivo en la curación de los pacientes con Cáncer de Próstata y además de abordar los otros objetivos secundarios ya comentados.

g. Balance del riesgo / beneficio:

Dado el aporte esperado para mejorar el periodo libre de recurrencia bioquímica, periodo libre de metastasis y supervivencia global de los pacientes con diagnostico de Cancer de Próstata tratados con Prostatectomia Radical y Radioterapia adyuvante , en nuestro país, al protocolizar tratamientos con radioterapia, el beneficio es muy alto y el riesgo es bajo, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo. De ahí el aporte y su importancia para mejorar nuestro sistema de salud. El beneficio es mayor en cuanto se amplíe el conocimiento sobre las características de los pacientes, con Cancer de prostata tratados en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios referidos para tratamiento con Acelerador Lineal, así como la respuesta al tratamiento .

h. Eventos adversos:

No esperables, debido a las características observacionales descriptivas del estudio.

3.10 Consideraciones estadísticas

a. Variables del estudio.

Cuadro2

CUALITATIVAS	CUANTITATIVAS
Tipo histológico	Fecha de nacimiento
Estadía	Fecha del Diagnóstico
Puntuación Gleason Preoperatorio	Nivel APE prequirúrgico
Tipo de Prostatectomía	Fecha de la cirugía
Biopsia definitiva	Nivel APE posquirúrgicos
Compromiso de los márgenes de resección	Fecha de biopsia definitiva
Presencia de Extensión extracapsular	Fecha de inicio de Radioterapia
Invasión de vesículas seminales	Dosis Total de radiación administrada
Metástasis a Ganglios regionales	Fecha de finalización de Radioterapia
Radioterapia Tipo de radioterapia lecho o pelvis	Fecha de medición de respuesta a radioterapia
Técnica de Radioterapia Administrada	Fecha de determinación de la recurrencia
Medición de Respuesta al tratamiento de radioterapia	Fecha de fallecimiento
Presencia o ausencia de recurrencia al momento de registro de información	Fecha de registro de la información
Condición del paciente, vivo o muerto al momento de registro de la información.	

b. Método para el análisis de datos.

Se propone un estudio descriptivo, no intervencionista, de naturaleza observacional, retrospectivo, a realizarse en Hospital San Juan de Dios.

La selección de los pacientes se hará con base en la base de datos del Servicio de Radioterapia, se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes registrados entre Julio del 2011 a Julio del 2013 que bajo la indicación de diagnóstico de Cáncer de Próstata recibieron tratamiento con Prostatectomía Radical y posterior Radioterapia adyuvante en acelerador lineal. Posteriormente, se solicitará en el archivo médico los expedientes de los pacientes con el fin de registrar la información requerida para el estudio.

Se procederá a revisar los expedientes clínicos de estos pacientes, tomando en cuenta todas las consideraciones éticas sobre confidencialidad, y se obtendrá la información de interés para la investigación.

Se confeccionará una base de datos para la recolección de las variables estudiadas. Se diseñará una base de datos en Access 2007, se digitará la información recopilada, los datos se procesarán en el paquete estadístico SPSS versión 20 y Excel para la elaboración de los gráficos. Se realizará la tabulación y procesamiento de datos, utilizando el programa Microsoft Excel, permitiendo luego la elaboración de gráficos para el análisis de cada una de las variables de interés.

c Cálculo del tamaño muestral

Totalidad de pacientes prostatectomizados que presenten hallazgos patológicos adversos en la biopsia definitiva de Próstata que cumplan criterios para recibir radioterapia adyuvante, muestra estimada 50 pacientes.

d Mediciones y estimaciones

Se confeccionará una base de datos para la recolección de las variables estudiadas. Se diseñará una base de datos en Access 2007, se digitará la información recopilada, los datos se procesarán en el paquete estadístico SPSS versión 20 y Excel para la elaboración de los gráficos. Se realizará la tabulación y

procesamiento de datos, utilizando el programa Microsoft Excel, permitiendo luego la elaboración de gráficos para el análisis de cada una de las variables de interés.

Estadística descriptiva, medidas de tendencia central, determinar frecuencias, test student para análisis cuantitativo, análisis multivariable: P menores o iguales a 0.05, se considerará como estadísticamente significativas con intervalos de confianza de 95%.

e. Poder estadístico: Por el tipo de estudio (observacional, descriptivo, retrospectivo). No aplica el cálculo de la potencia estadística.

f Análisis secundarios.No aplica

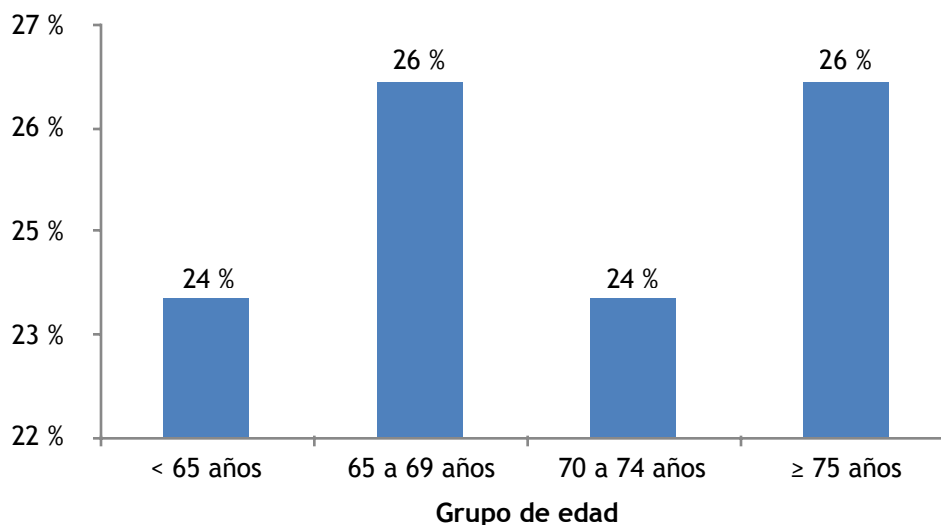
IV Resultados

Se realizó revisión de 38 expedientes en total de los cuales dos fueron excluido del análisis de la respuesta a la Radioterapia por que no se anotaron detalles del tratamiento con Radioterapia y su respectiva respuesta.

El análisis de los datos esta basado en una muestra de 36 pacientes, los cuales fueron tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante con acelerador lineal, atendidos en el Hospital San Juan de Dios.

En las características epidemiológicas de los pacientes, mas de la mitad son mayores de 70 años con dos picos de edad en los grupos de 65 a 69 años y mayores de 75 años.(Gráfico).

Gráfico 1. Distribución por grupo de edad de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.



Fuente: elaboración propia.

En cuanto al estadio clínico, 58% (n=22) de los pacientes se presentaban estadio clínico (EC) temprano (T1c) , 21 %(n=8) con estadio clínico T2a, 16%(n=6) estadio clínico T2b, 3%(n=1)con T2c y solo un 3%(n=1) de las pacientes presentaban estadio clínico avanzado ó T3. (Cuadro 3).

En referencia a la puntuación Gleason reportado en la biopsia prequirúrgica, el 50% (n=19) presentaban Gleason 7 , un 27 % (n=10) Gleason 6 o menor y un 24 % (n=9) Gleason 8 o mayor, lo cual quiere decir que solo un cuarto de la población presentaba puntuación Gleason de alto riesgo asociado a mayor probabilidad de presentar recaída bioquímica. Cabe resaltar que un 100% de la muestra se reportó con histología de Adenocarcinoma Acinar Común. A todos los pacientes se les practicó Prostatectomía Radical Retropúbica. La mediana entre realizado el diagnostico y la prostatectomía fue de 2,9 meses.

La mediana de APE prequirurgico fue de 8,32 ng/ml, el intervalo intercuartílico resulta que el 25% de los pacientes están por debajo de 6,16 ng/ml y 25% por encima de 16,00 ng/mL ; y en cuanto al APE postquirurgico la mediana fue de 0,14 ng/ml, que en el intervalo intercuartílico resulta con un 25% de los pacientes estaba en 0.04 ng/ mL o menor y el 75 % de los pacientes por encima 0.04, por el contrario solo el 25% de los pacientes presentaba niveles de APE por encima de 0.84. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Características clínicas pre y post prostatectomía de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.

Variable	Cantidad (n=38)	%	Mediana	IQR
Estadio clínico				
T1c	22	58%		
T2a	8	21%		
T2b	6	16%		
T2c	1	3%		
T3	1	3%		
Mediana de APE Prequirurgico (ng/mL)			8,82	(6,16 - 16,00)
Mediana de APE Postquirurgico (ng/mL)			0,14	(0,04 - 0,84)

Variable	Cantidad (n=38)	%	Mediana	IQR
Tipo de histología				
Adenocarcinoma Acinar	38	100%		
Puntuación Gleason Prequirúrgico				
5 (3+2)	1	3%		
6 (3+3)	9	24%		
7 (3+4)	16	42%		
7 (4+3)	3	8%		
8 (4+4)	8	21%		
9 (4+5)	1	3%		
Mediana de tiempo en meses entre el diagnóstico y la cirugía (IQR)			2,9	(1,6 - 7,8)
Tipo de Prostatectomía				
Radical Retropúbica	38	100%		

Fuente: elaboración propia.

En el análisis de la anatomía patológica de la pieza post-prostatectomía, el 63 % (n=24) de los pacientes presentaron margen positivo, 53 % (n=20) evidenciaron extensión extracapsular y solo un 18% (n=7) se presentaron con invasión de vesículas seminales, llama la atención en este rubro que en los pacientes que se reportaron con extensión extracapsular, esta no fue determinante de margen positivo. En referencia a la puntuación Gleason definitiva, en 42% (n=16) se reportó Gleason 7, en 29% (n=11) Gleason 8 o mayor y en 24%(n=9) se reportó Gleason 6 o menor. La disección ganglionar pélvica fue realizada solo en 45% de la población analizada y todos los ganglios analizados fueron reportados negativos por metástasis ganglionar, se subdividió en dos grupos la cantidad de ganglios resecados en la linfadenectomía en un grupo con disección de ≥ 8 o < 8 ya que en la última actualización de la AJCC se recomienda una disección de mínimo 8 ganglios pélvicos negativos para determinar un estadio patológico pN0, de la muestra recolectada y analizada todos los pacientes se presentaron con ganglios linfáticos pélvicos negativos.(Cuadro 4)

Cuadro 4. Características de las biopsias definitivas de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.

Variable	Cantidad (n=38)	%
Margen positivo		
No	13	34%
Sí	24	63%
Sin datos	1	3%
Extensión Extracapsular		
No	20	53%
Sí	17	45%
Sin datos	1	3%
Invasión de Vesículas Seminales		
No	30	79%
Sí	7	18%
Sin datos	1	3%
Puntuación Gleason		
5 (2+3)	1	3%
6 (3+3)	8	21%
7 (3+4)	13	34%
7 (4+3)	3	8%
8 (4+4)	10	26%
9 (4+5)	1	3%
Sin datos	2	5%
Disección Ganglionar*		
No	21	55%
Sí < 8	11	29%
Sí ≥ 8	6	16%

*Se aclara que en este caso todos los ganglios fueron negativos
Fuente: elaboración propia.

Dentro de las características del tratamiento con Radioterapia, todos los pacientes recibieron tratamiento con técnica en 3D-AL , un 97 % (n=35) se irradiaron solo al lecho prostático, mientras que 3 % (n=1) se irradió lecho prostático y pelvis. (Cuadro 3)

En cuanto a la dosis un 81 % (n=29) se trataron con dosis total de 70 Gy, 6 % (n=2) con una dosis de 74 Gy y 11% (n=4) con dosis de 66,6 Gy, y en el caso del paciente que se incluyó la pelvis en el campo de tratamiento esta fue cubierta con una dosis de 50 Gy con boost al lecho prostático para alcanzar una dosis de 70Gy, el paciente que recibió 58 Gy se debió a que durante el tratamiento con radioterapia se le documentó enfermedad metastásica pleural con múltiples complicaciones y fallecimiento del paciente por lo cual no logró terminar el tratamiento. (Cuadro 3)

La mediana de tiempo entre la cirugía y el inicio de la Radioterapia fue de 10,7 meses, que en el intervalo intercuartílico resulta que el 25 % de la población inicio los de 5,9 meses de la cirugía y el 75% por encima de este valor, por el contrario solo un 25 % de la población inició la radioterapia posterior a los 37,0 meses de realizada la cirugía . En cuanto a la prostración del tratamiento la mediana de duración del tratamiento radioterápico fue de 51 días.(Cuadro 3)

Para valorar la respuesta al tratamiento, se analizó el nivel de antígeno prostático en la primera valoración por médico de radioterapia posterior al término del tratamiento, la mediana de tiempo transcurrido entre el termino de la radioterapia y la valoración de la respuesta fue de 122 días, que en el análisis se evidenció que un 97% (n=35) de los pacientes presentaban control bioquímico el cual se definió según lo establecido en el consenso de Phoenix, quienes definen recurrencia Bioquímica posterior a un tratamiento con radioterapia como: Nivel de APE mayor a 2 ng/mL más el NADIR(nivel mas bajo de APE alcanzado) entonces todo valor de APE por debajo de esa cifra, posterior a la Radioterapia se consideró como Control bioquímico. Posteriormente el dato se valoró al año, dos años y cinco años. (Cuadro 3)

Cuadro 5. Características de radioterapia de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.

Variable	Cantidad (n=36)	%	Intervalo	IQR
Mediana de tiempo en meses entre la cirugía y el inicio de la radioterapia (IQR)			10,7	(5,9 - 37,0)
Técnica de radioterapia				
3D-AL	36	100%		
Sitio de irradiación				
Lecho + Pelvis	1	3%		
Lecho Prostático	35	97%		
Dosis Total (Gy)				
58	1	3%		
66	3	8%		
66,6	1	3%		
70	29	81%		
74	2	6%		
Mediana de la duración en días de la radioterapia (IQR)			51	(47 - 62)
Mediana del tiempo transcurrido en días desde el término de la radioterapia y la primera valoración de la respuesta			122	91-209
Respuesta a la radioterapia				
Ausencia de control bioquímico	1	3%		
Control Bioquímico	35	97%		

Fuente: elaboración propia.

La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a un año, dos años, y cinco años fue de 94% y se reporta sobrevida global de 97% al año, dos años y de 94 % a los 5 años. No se incluye la mediana de sobrevida pues los pacientes todavía no la han alcanzado, pues más del 90% se mantienen libres de progresión.

Gráfico 2. Distribución según presencia de recurrencia de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.

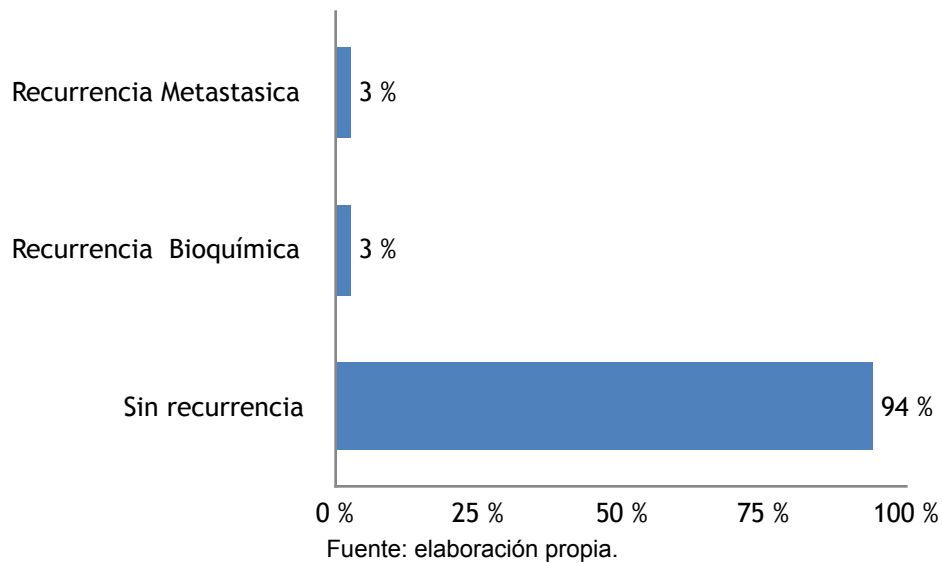
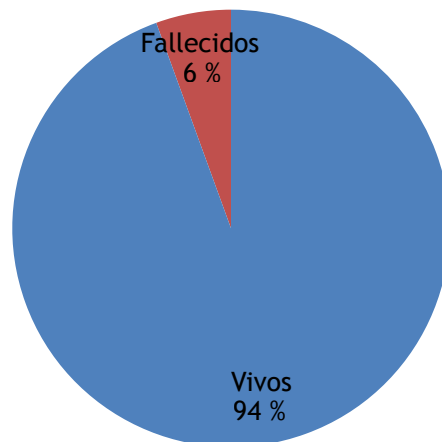
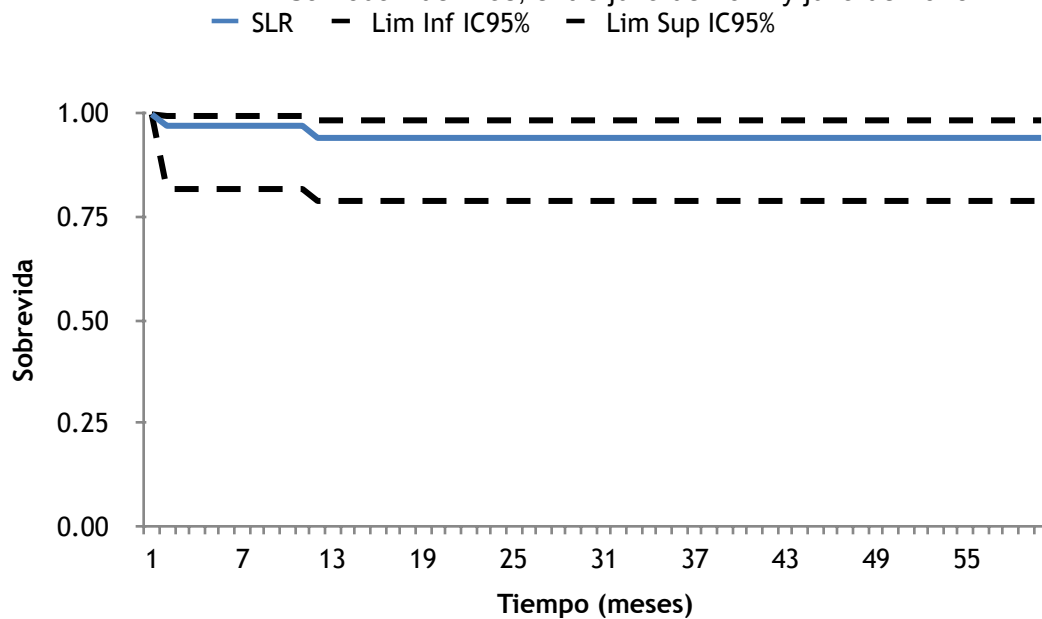


Gráfico 3. Distribución según condición de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.



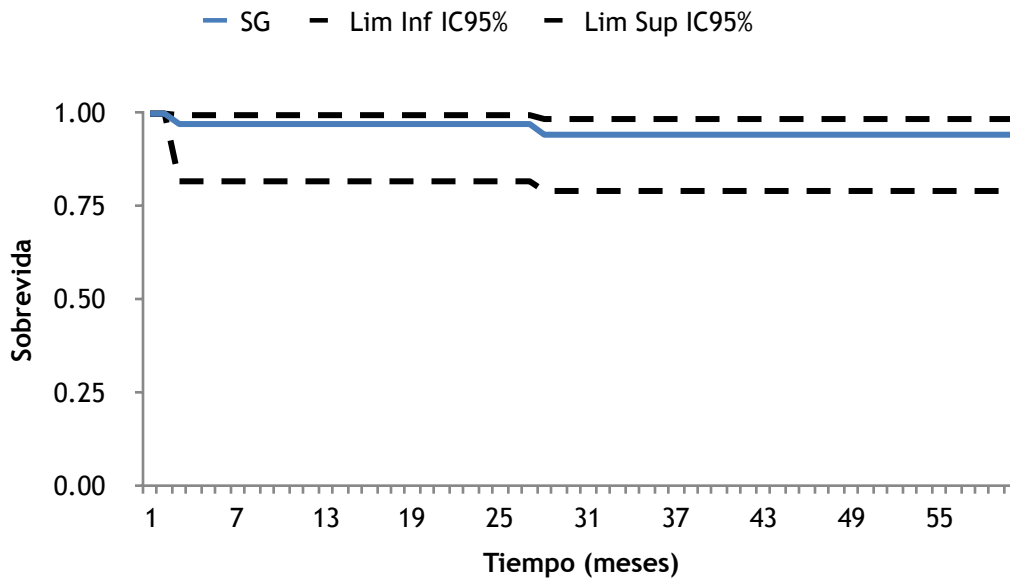
Fuente: elaboración propia.

Gráfico 4. Sobrevida libre de recurrencia de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.



Fuente: elaboración propia.

Gráfico 5. Sobrevida global de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.



Fuente: elaboración propia.

Cuadro 6. Sobrevida libre de recurrencia y global de los pacientes con cáncer de próstata, tratados con prostatectomía y radioterapia adyuvante, atendidos en el Servicio de Radioterapia del Hospital San Juan de Dios, entre julio de 2011 y julio de 2013.

Tiempo	Sobrevida libre de recurrencia	Sobrevida global
1 año	94%	97%
2 años	94%	97%
5 años	94%	94%

Fuente: elaboración propia.

V Discusión

La función y el momento óptimo de la radioterapia después de la prostatectomía radical continua siendo un tema de mucha discusión y debate en el tratamiento del Cáncer de Próstata en la actualidad. Tres ensayos aleatorizados han demostrado que la radioterapia adyuvante ofrece un beneficio en reducción de la tasa de recurrencia bioquímica en pacientes quienes en la muestra definitiva de patología presentan hallazgos histológicos de alto riesgo como margen positivo, extensión extracapsular e invasión a vesículas seminales, sin embargo no existió una evidencia clara de si esta conducta se traduce en impacto sobre la sobrevida global y sobrevida libre de metástasis. (Bolla M 2001, Wiegel J 2009, Thompson I 2009). En el actual estudio procuramos identificar la población con hallazgos patológicos adversos como se describió en los estudios previamente mencionados y evidenciar el impacto sobre la sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global de la radioterapia adyuvante.

Como se mencionó previamente en los resultados, la sobrevida libre de recurrencia bioquímica a un año, dos años, y cinco años fue de 94% y se reporta sobrevida global de 97% al año al igual que a los dos años y de 94 % a los 5 años. Al comparar nuestros resultado con los resultados publicados en la literatura internacional, se vislumbra una excelente respuesta al tratamiento brindado, pero al igual que en la literatura internacional, contamos con mucha heterogeneidad en la muestra lo cual dificulta obtener conclusiones específicas en un subgrupo de pacientes.

Unos de los principales puntos a discutir sobre las características clínicas de la población es el valor del APE postquirúrgico, el debate nace debido a que en las muestras de población de los principales estudios de adyuvancia, se utilizaron diferentes criterios para definir el valor de APE indetectable y solo fue en el estudio alemán que el 100% de la muestra presentó APE postquirúrgico en cero (Wiegel J 2009), en nuestro estudio, la mediana fue de 0,14 ng/ml, con el 75 % de los pacientes por encima 0.04ng/ml, por el contrario, solo el 25% de los pacientes presentaba niveles de APE por encima de 0.84 lo cual es reproducible en la población estudiada.

En cuanto a la puntuación Gleason, como se mencionó en los resultados, el mayor porcentaje de la población (42%) presentó gleason 7, si analizamos las características de la población de los estudios randomizados, en el EORTC 22911 y en el ARO 96-02 la mayoría de la población también reportaba Gleason 7 (62% y 50 % respectivamente) , cabe resaltar que en esos estudios la radioterapia adyuvante logro demostrar un beneficio estadísticamente significativo en periodo libre de recurrencia bioquímica cuando esta fue aplicada en dicho subgrupo de pacientes , lo cual abre las hipótesis para futuros análisis, si ese beneficio también puede ser reflejado en nuestra población.

También encontramos similitud al comparar nuestra población con los estudios en discusión, en el hallazgo del margen quirúrgico comprometido, ya que en nuestro estudio el porcentaje de población con esta característica fue de 63%, el EORTC 222911 62,2% , ARO 96-02 68% y SWOG 8794 67 %, lo cual nos orienta a pensar que la presencia de márgenes quirúrgico positivo es de los principales determinantes para la decisión de indicar la radioterapia adyuvante ya que este hallazgo patológico significa que existe enfermedad residual micro o macroscópica.

El hallazgo de Extensión extracapsular se encontraba presente en un 45% de la población, dato importante a considerar, ya que existe evidencia que sugiere que aquellos pacientes en los que se reporta en la anatomía patológica penetración focal de la cápsula tienen un riesgo intermedio de progresión entre aquellos con enfermedad limitada al órgano (Epstein 1993). al comparar estos resultado con los estudios EORTC 22911 y Aro 96-02, resultó estar presente en un menor porcentaje en nuestros pacientes ya que en estos estudios reportaron incidencia de EEC de 57.% y 51% respectivamente.

En la misma publicación de Epstein 2003, se reportó que el compromiso de las vesículas seminales fue dramático; casi todos los pacientes con invasión de vesículas seminales tenían enfermedad progresiva 30% especímenes tenían, además, metástasis ganglionares. La diferencia en la tasa de progresión entre los pacientes con vesículas seminales positivas y negativas fue altamente significativa ($P < 0,0001$). Llama la atención que en nuestra muestra el único paciente que reporto metástasis visceral, asociaba compromiso de vesículas seminales.

En cuanto al tiempo transcurrido entre la prostatectomía y la radioterapia adyuvante, el manejo que se le brindo a la población estudiada difirió considerablemente en relación a los estudios de referencia en estos el tiempo transcurrido no superó los cuatro meses, y en nuestro estudio la mediana de tiempo entre la cirugía y el inicio de la Radioterapia fue de 10,7 meses y un 25 % de la población inicio la radioterapia a los 37,0 meses o posterior, este dato está sujeto a critica ya que según las recomendaciones de consensos internacionales como la NCCN, es aconsejable iniciar la RT adyuvante antes de haber transcurrido un año posterior a la cirugía.

Con respecto a la dosis administrada, en nuestro estudio un 81 % de los pacientes recibieron una dosis de 70 Gy al lecho prostático, al compararlo con los tres estudios de referencia, en estos se utilizó una dosis de 60 Gy para los pacientes que recibieron RT adyuvante, actualmente existe evidencia que respalda que administrar una dosis de al menos 66 Gy al lecho prostático no es inferior a una dosis de 70 Gy en términos de sobrevida libre de recurrencia bioquímica en el contexto de RT post operatoria. (Pisansky 2016). Sin embargo no existe evidencia aleatorizada que estandarice esta dosis en adyuvancia.

El tiempo de protraccion reportado fue de 51 dias lo cual esta dentro del rango aceptable ya que lo esperado es de 49 dias cuando se indica una dosis de 70 Gy que fue la que predominó en la población del estudio.

VI Conclusiones

La Radioterapia adyuvante después de un prostatectomía radical en pacientes con hallazgos patológicos adversos como márgenes positivos, extensión extracapsular e invasión de vesículas seminales puede reducir el riesgo de falla bioquímica y locorregional, tres estudios aleatorizados lograron evidenciar este beneficio en comparación con la observación. Nuestro estudio describió excelentes resultados en supervivencia libre de recurrencia bioquímica y supervivencia global cuando la radioterapia adyuvante se aplicó a una población con estas características. Hasta la fecha, no se ha demostrado un beneficio claro de supervivencia global con Radioterapia adyuvante en estudios aleatorizados. Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si existe tal beneficio, por lo tanto, referir tempranamente después de la prostatectomía radical a un oncólogo radioterápico puede significar un eventual beneficio para el paciente.

VII Recomendaciones

- 1- Se sugiere realizar un seguimiento adecuado al paciente posterior a la prostatectomía radical para valorar de manera oportuna las características histopatológicas de la neoplasia y definir si es necesario ofrecer un tratamiento adyuvante con Radioterapia basado en la presencia de Factores de alto riesgo de recurrencia.
- 2- Es necesario procurar que el tratamiento con radioterapia adyuvante se inicie previo a transcurra un año posterior a la Prostatectomía Radical.
- 3- Se recomienda en el contexto de adyuvancia de Cáncer de Próstata establecer en el protocolo de atención al paciente un valor de corte para definir el nivel de APE indetectable.
- 4- Consideramos pertinente realizar estudios que analicen las implicaciones a nivel de toxicidad y de control bioquímico de la prescripción de dosis de 70 Gy vs 66 Gy.
- 5- En pacientes con cáncer de próstata con características patológicas como descritas en la población de estudio con un APE indetectable después de la prostatectomía se debe discutir si se brindará la radioterapia externa adyuvante, porque esta mejora al menos la supervivencia libre de recaída bioquímica.

VIII Bibliografía

1. AIHARA M, WHEELER TM, OHORI M, ET AL. HETEROGENEITY OF PROSTATE CANCER IN RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS. *UROLOGY* 1994;43:60–66.
2. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63:800–809.
3. AMERICAN CANCER SOCIETY: PROSTATE CANCER KEY ORG/CANCER/PROSTATECANCER/DETAILEDGUIDE/PROSTATE-2017; AVAILABLE AT [HTTP://WWW.CANCER.ORG/CANCER-KEY-STATISTICS.](http://www.cancer.org/cancer-key-statistics) , 2017.
4. AMLING CL, BLUTE ML, BERGSTRALH EJ ET AL: LONG- TERM HAZARD OF PROGRESSION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY FOR CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER: CONTINUED RISK OF BIOCHEMICAL FAILURE AFTER 5 YEARS. *J UROL* 2000; 164: 101-5.
5. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1373.
6. BOLLA M, VAN TIENHOVEN G, WARDE P, ET AL. EXTERNAL IRRADIATION WITH OR WITHOUT LONG-TERM ANDROGEN SUPPRESSION FOR PROSTATE CANCER WITH HIGH METASTATIC RISK: 10-YEAR RESULTS OF AN EORTC RANDOMISED STUDY. *LANCET ONCOL* 2010;11:1066-1073.
7. Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018–27.
8. Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittemore AS. Dietary fat, calories, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:489–491.
9. BostwickDG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;59:788–794.
10. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283.

11. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-1803.
12. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:486–501.
13. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215.
14. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079–1092.
15. Chun FK, Graefen M, Zacharias M et al: Anatomic radical retropubic prostatectomy – long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2005; 24: 273-80.
16. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126:394.
17. Collin SM, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *Eur J Cancer* 2009; 45:3254.
18. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, et al. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology* 1996; 47:863.
19. Croke J, Malone S, Roustan-Delatur N et al Postoperative radiotherapy in prostate cancer: the case of the missing target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 83:1160–1168.
20. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
21. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A et al Long-term follow- up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* (2009) 55 :1003–1011.

22. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al .Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149):267–272 .
23. Demark-Wahnefried W, Strigo T, Catoe K, et al. Knowledge, beliefs, and prior screening behavior among blacks and whites reporting for prostate cancer screening. *Urology* 1995;46:346–351.
24. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, et al. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1985–1992.
25. Devita, hellman, and Rosenberg. Prostate Cancer. *Cancer principles & practice of Oncology*. Editorial Wolters kluwer. EEUU. 10ma edición. 2014.
26. Dirix P The role of elective pelvic radiotherapy in clinically node-negative prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):45-54.
27. Dirix P, Haustermans K, Junius S, Withers R, Oyen R, Van Poppel H. The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79:1–14.
28. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:868.
29. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external- beam radiation is high enough for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:682-689.
30. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol* 2011;186:790–797.
31. Epstein JI, Algaba F, AllsbrookWC Jr, et al. Tumors of the prostate. In Eble NJ, Suater G,
32. Epstein JI, et al., eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004:159–216. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366:141–149.
33. Epstein JI. Pathology of prostatic neoplasia. In: Campbell's Urology, 8th ed, Walsh PC (Ed), Saunders, Philadelphia 2002.
34. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathological findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71(11): 3582-3593.

35. Epstein JI, Pound CR, Partin AW, et al. Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. *J Urol* 1998;160:97–100.
36. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995; 273:289.
37. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2115–2121.
38. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X et al. Improved toxicity profile following high-dose post prostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol* 2011 : 60(6): 1142–1148.
39. Han M, Partin AW, Pound CR 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* 2001; 28: 555- 565.
40. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29–37.
41. Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
42. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999; 16:621.
43. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-125.
44. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549–1556.
45. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA* 1994; 272:773.
46. Kosary CL, Ries LAG, Miller BA, et al. SEER cancer incidence public-use database, 1970-1980. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1998.
47. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.

48. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS et al: Stage T1-2 prostate cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 377: 1043-1052.
49. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:68-75.
50. Lin K, Szabo Z, Chin BB, et al. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1999;24:579–582.
51. Maria Pearse, Carol Fraser-Browne, Ian D. Davis, et al. A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 2014; 113, Supplement 2, 7–12
52. Miller D, Gruber S, Hollenbeck B et al: Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1134-41
53. Ministerio de Salud de Costa Rica <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>. consultado el 15 de mayo 2015.
54. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I et al Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 . 76:361–368.
55. Miralbell R, Veas H, Lozano J, et al. Endorectal MRI assessment of local relapse after surgery for prostate cancer: a model to define treatment field guidelines for adjuvant radiotherapy in patients at high risk for local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:356–61.
56. Ohori M, Scardino PT. Localized prostate cancer. *Curr Probl Surg* 2002;39:833–957.
57. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach. *Prostate* 2014;74:469-477.
58. Pinto F, Prayer-Galetti T, Gardiman M, et al: Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. *Urol Int* 76:202-208, 2006.

59. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110:1122- 1128.
60. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol* 2011;29:2795–2800.
61. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007,. 84(2) :121–127.
62. Reske SN et al (2006) Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/ CT. *J Nucl Med* 47(8):1249–1254 Scardino PT. Prostate cancer: improving PSA testing by adjusting for genetic background. *Nat Rev Urol* 2013;10:190–192.
63. Riou O, Laliberte B, Azria D et al. Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate bed: dosimetric study and early clinical results. *Med Dosim pii* 2012 : S0958-3947 (12) 00167-7. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;23:211–222.
64. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-74
65. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320.
66. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-719.
67. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
68. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996;274:1371–1374.
69. Stamey TA, Sozen S, Yemoto CM, et al. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol* 1998;159:2009–2012.
70. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1728-1734.

71. Swindler P, Eastham JA, Ohori M et al: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol* 2005; 174(3): 903-907.
72. TNM supplement. In: Wittekind Ch., et al. (Eds.), A commentary on uniform use (3rd ed.). UICC; 2003.
73. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al: Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 296:2329-2335, 2006.
74. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial(SWOG 8794). *J Urol* 2009; 181: 956–62.
75. Thompson IM1, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, Klein E, Michalski J, Roach M, Sartor O, Wolf JS Jr, Faraday MM. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2): 441-9.
76. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
77. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate-specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. *J Urol* 2014 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.032
78. Wiegel T, Bottke D, Steiner U 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* 2009; 27: 2924–30.
- 79.** Yamamoto T, Ito K, Ohi M, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less. *Urology* 2001; 58:994.
- 80.** Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1124-1129.

IX Anexos

Hoja de recolección de datos	
Código de Paciente :	
Fecha de Nacimiento:	
Edad (años) :	
Fecha del Diagnostico:	
Estadaje Clínico:	T1 () T2a () T2b () T2c () T3 () T4 ()
Nivel APE prequirurgico (ng/mL):	
Tipo Histológico: Adenocarcinoma	Acinar () Mucinoso () Cribiforme () Comedo ()
Puntuación Gleason prequirurgico:	
Fecha Prostatectomía:	
Tipo de Postatectomía:	Simple () Radical () Retropubica () Perineal ()
Nivel APE Postquirurgico (ng/mL):	
Hallazgos Patológicos	Margen Positivo () Extensión extracapsular ()
Biopsia definitiva:	Invasión Vesiculas Seminales () Gleason 7 : () Gleason 8-10 () Ganglios (#) : ninguno () < 8 () > 8 ()
RADIOTERAPIA (RT)	
Tecnica RT:	2D () 3D-AL: () IMRT: ()
Dosis de Radiación:	
Sitio Irradiación/ Dosis Total	Lecho Prostatico : () Dosis: Pelvis () Dosis:
Fecha inicio RT:	
Fecha Fin RT:	
Respuesta al Tratamiento : (Nivel APE > 2ng/mL + NADIR)	Control Bioquimico () Ausencia de control bioquimico ()

Fecha de medición de la respuesta :	
Determinación de Recurrencia:	Bioquímica () Locoregional () Metástasica: () Nivel de APE:
Recurrencia Al momento del registro de la información:	SI () No ()
Fecha de Recurrencia:	
Condición del paciente :	Vivo () Fallecido ()
Fecha de Fallecimiento:	
Fecha de Registro de la información	