

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA EN LOS PACIENTES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA
CON EL ESQUEMA DE 20 FRACCIONES CON INTENCIÓN CURATIVA
APLICADOS EN EL SERVICIO DE RADIOTERAPIA EN EL HOSPITAL MÉXICO
DURANTE EL PERÍODO COMPRENDIDO DEL 01 DE ENERO DE 2023 AL 31 DE
DICIEMBRE DE 2023.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado en Oncología
Radioterápica para optar al grado y título de Especialista en Oncología Radioterápica

WENDY ARIAS ÁLVAREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía y sostén en todo momento, por darme la fortaleza y la paciencia para finalizar este proceso académico. A Él le dedico este trabajo, con gratitud por la oportunidad de aprender, crecer, pero sobre todo por la oportunidad de servir a través de mi vocación, confiando en que cada esfuerzo realizado se traduzca en beneficio para quienes confían en mi labor.

AGRADECIMIENTO

A mis tutores y profesores de la residencia, por su guía, paciencia, y dedicación. Gracias por compartir sus conocimientos y enseñanza que han sido fundamentales para mi formación profesional y humana.

A mi esposo, mis padres y hermanos, por su amor incondicional, comprensión y fortaleza en los momentos más exigentes, sin ustedes haber llegado hasta acá habría sido impensable.

Y con especial gratitud, a los pacientes, quienes con su valentía y esperanza inspiran día a día mi vocación y le dan sentido a este esfuerzo.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado en Oncología Radioterápica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Radioterápica



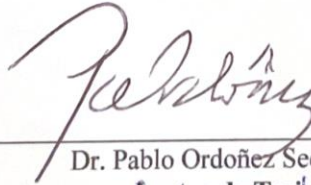
Da. María Matilde Bonilla Jara
Coordinadora de Posgrado Oncología Radioterápica
Sistema de Estudios de Posgrado



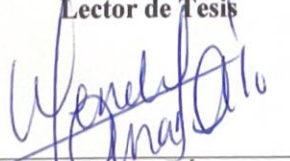
Dra. Juliana Ramírez Zamora
Tutora de Tesis



Dra. Tatiana Soto Monge
Lectora de Tesis



Dr. Pablo Ordoñez Sequeira
Lector de Tesis



Wendy Arias Álvarez
Sustentante

APROBACIÓN FILOLÓGICA

San José, 5 de enero, 2026

Comité de la Especialidad en Oncología Radioterápica

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Análisis de la toxicidad aguda y crónica en los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia hipofraccionada con el esquema de 20 fracciones con intención curativa aplicados en el servicio de radioterapia en el Hospital México, durante el período comprendido del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023", elaborado por la estudiante Dra. Wendy Arias Álvarez, carné C29739, para optar por el grado académico de Especialista en Oncología Radioterápica.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



MSc. Edgar Rojas González

Carné 2448

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
HOJA AP	iv
TABLA DE CONTENIDO	vi
RESUMEN EN ESPAÑOL	x
ABSTRACT.....	xii
LISTA DE TABLAS	xiv
LISTA DE GRÁFICOS	xv
LISTA DE ILUSTRACIONES	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS	xviii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación	2
1.2. Antecedentes nacionales	3
1.3. Antecedentes internacionales.....	3
1.4. Pregunta científica	3
1.5. Delimitación temporal	3
1.6. Delimitación demográfica.....	4
1.7. Delimitación geográfica.....	4
1.9. Objetivos.....	5
1.9.1. Objetivo general.....	5
1.9.2. Objetivos específicos	5
1.10. Limitaciones del estudio	5
1.11. Viabilidad de la investigación.....	6
CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO	7

2.1. Tipo de estudio.....	7
2.2. Unidad de análisis.....	7
2.3. Criterios de inclusión.....	7
2.4. Criterios de exclusión	8
2.5. Variables	8
CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO.....	18
Anatomía y fisiología de la próstata	18
Generalidades del cáncer de próstata.....	21
Epidemiología del cáncer de próstata	21
Factores de riesgo asociados al cáncer de próstata	23
Patología y vías de diseminación del cáncer de próstata	24
Clasificación histopatológica del cáncer de próstata	26
Pronóstico y factores predictivos en cáncer de próstata	28
Criterios de valoración patológicos	28
Extensión Extraprostática	28
Invasión de vesículas seminales	29
Afectación ganglionar.....	29
Márgenes quirúrgicos positivos.....	29
Grado tumoral	29
Criterios de valoración clínica	30
Factores relacionados con el paciente.....	30
Categoría tumoral (T)	30
Antígeno prostático específico.....	31
Clasificación y sistemas de estadificación en cáncer de próstata	31
Grupos de grado ISUP basados en el score gleason	32

Grupos de riesgo según NCCN.....	33
Evaluación diagnóstica del cáncer de próstata	35
Técnicas de imagen diagnósticas y estadiaje de cáncer de próstata	37
Papel de la radioterapia en el tratamiento de cáncer de próstata	38
Historia de la radioterapia en el cáncer de próstata	38
Indicaciones de radioterapia en cáncer de próstata.....	40
Hipofraccionamiento en cáncer de próstata: fundamentos y evidencia clínica.	46
Radiobiología del hipofraccionamiento.....	46
Fisiopatología de la toxicidad inducida por radioterapia.....	51
Reporte de efectos adversos en radioterapia.....	55
Tratamiento para el manejo de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inducida por radioterapia	56
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS	60
Análisis estadístico y resultados	60
Características de la población en estudio	61
Variables Dosimétricas	71
Factores del paciente o del tratamiento asociado a efectos secundarios.....	80
Estrategias de manejo empleadas	87
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	90
5.1. Consideraciones generales.....	90
5.2. Caracterización de la población.....	90
5.3. Análisis de toxicidad en relación a las variables dosimétricas.	95
5.4. Estrategias empleadas para el manejo de toxicidades	106
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	108
6.1. Conclusiones.....	108

6.2. Recomendaciones	110
BIBLIOGRAFÍA	112

RESUMEN EN ESPAÑOL

El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la población masculina y constituye una causa relevante de morbimortalidad. La radioterapia externa representa un pilar fundamental en el tratamiento de la enfermedad localizada y localmente avanzada. En este contexto, la radioterapia moderadamente hipofraccionada ha adquirido un papel protagónico en los últimos años, apoyada en la baja razón α/β del adenocarcinoma de próstata, lo que permite la administración de fracciones de mayor dosis con potencial equivalencia biológica respecto al fraccionamiento convencional, sin un incremento significativo de la toxicidad.

El objetivo de esta investigación fue evaluar de manera integral los efectos secundarios de la radioterapia hipo fraccionada en pacientes con cáncer de próstata, con énfasis en la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal, además de los aspectos dosimétricos del tratamiento y aquellos factores de predisponen a un mayor riesgo de efectos adversos. Asimismo, se integró el análisis de la evidencia científica disponible, incluyendo estudios clínicos y metaanálisis relevantes sobre hipo fraccionamiento moderado e irradiación pélvica.

Los pacientes incluidos fueron tratados con técnicas modernas de radioterapia conformada, principalmente IMRT y VMAT. El esquema de tratamiento más frecuentemente utilizado consistió en una dosis de 62 Gy en 20 fracciones al volumen prostático, la mayoría con irradiación concomitante de los ganglios pélvicos en pacientes seleccionados, generalmente con dosis de 44 Gy en 20 fracciones, asociado a terapia de deprivación androgénica según la estratificación de riesgo. La toxicidad fue evaluada utilizando escalas validadas, permitiendo distinguir eventos agudos y tardíos anotados en expedientes clínicos.

En el análisis de los casos que presentaron toxicidad gastrointestinal tardía de grado mayor a 2, se observó una asociación con la presencia de puntos calientes dosimétricos localizados en proximidad o dentro del volumen rectal. Este hallazgo resalta la importancia del estricto cumplimiento de las restricciones de dosis al recto durante la planificación del tratamiento, especialmente en esquemas hipofraccionados. Asimismo, se evidenció que la interpretación cuidadosa del CBCT diario es fundamental, ya que la presencia de aire rectal puede alterar la anatomía y generar discrepancias en la evaluación del posicionamiento, lo

que podría condicionar una distribución de dosis no óptima si no se corrige adecuadamente antes de la aprobación del tratamiento.

En conclusión, la radioterapia moderadamente hipofraccionada con una dosis de 62 Gy en 20 fracciones constituye una alternativa al fraccionamiento convencional en el tratamiento del cáncer de próstata. No obstante, la adecuada gestión dosimétrica de los puntos calientes, el cumplimiento estricto de las restricciones rectales y la correcta interpretación del CBCT, son aspectos críticos para minimizar la toxicidad y garantizar la seguridad del tratamiento. Estos elementos respaldan la implementación de este esquema en la práctica clínica habitual bajo protocolos rigurosos de planificación y verificación.

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common malignancies among men and represents a significant cause of morbidity and mortality. External beam radiotherapy is a cornerstone in the treatment of localized and locally advanced disease. In this context, moderately hypofractionated radiotherapy has gained prominence in recent years, supported by the low α/β ratio of prostate adenocarcinoma, which allows the delivery of higher dose fractions with potential biological equivalence to conventional fractionation, without a significant increase in toxicity.

The aim of this study was to comprehensively evaluate the side effects of hypofractionated radiotherapy in patients with prostate cancer, with emphasis on genitourinary and gastrointestinal toxicity, as well as dosimetric aspects of treatment and factors predisposing to a higher risk of adverse events. Additionally, the analysis incorporated available scientific evidence, including relevant clinical studies and meta-analyses on moderate hypofractionation and pelvic irradiation.

The patients included were treated using modern conformal radiotherapy techniques, mainly IMRT and VMAT. The most frequently used treatment regimen consisted of 62 Gy in 20 fractions to the prostate volume, with concomitant irradiation of the pelvic lymph nodes in selected patients, generally receiving 44 Gy in 20 fractions, combined with androgen deprivation therapy according to risk stratification. Toxicity was assessed using validated scales, allowing differentiation between acute and late events recorded in clinical charts.

Analysis of cases presenting late gastrointestinal toxicity grade >2 revealed an association with the presence of dosimetric hotspots located near or within the rectal volume. This finding highlights the importance of strict adherence to rectal dose constraints during treatment planning, especially in hypofractionated regimens. Moreover, careful interpretation of daily CBCT was shown to be essential, as the presence of rectal air can alter anatomy and create discrepancies in positioning assessment, potentially leading to suboptimal dose distribution if not properly corrected before treatment approval.

In conclusion, moderately hypofractionated radiotherapy with a dose of 62 Gy in 20 fractions constitutes a viable alternative to conventional fractionation for the treatment of prostate

cancer. However, proper management of dosimetric hotspots, strict adherence to rectal dose constraints, and accurate interpretation of CBCT are critical aspects to minimize toxicity and ensure treatment safety. These factors support the implementation of this regimen in routine clinical practice under rigorous planning and verification protocols.

LISTA DE TABLAS

Tabla N°1. Incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer año 2022.	22
Tabla N°2. Estratificación cáncer de próstata.....	32
Tabla N°3. Sistema de clasificación (grupo) de la Sociedad Internacional de Patología Urológica de 2014.....	33
Tabla N°4. Estratificación inicial de riesgo según NCCN.....	34
Tabla N°5. Lista de ítems recomendada para el reporte de biopsias de próstata.....	37
Tabla N°6. Estratificación inicial de riesgo según NCCN y trabajo diagnóstico para enfermedad clínicamente localizada.....	38
Tabla N°7. Resumen indicaciones de Radioterapia externa y braquiterapia.	41
Tabla N°8. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo.....	42
Tabla N°9. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio.	43
Tabla N°10. Eficacia y toxicidad reportada en estudios de hipofraccionamiento e hipofraccionamiento extremo.	49
Tabla N°11. Eficacia y toxicidad reportada en estudios de hipofraccionamiento con inclusión de irradiación pélvica en el campo de tratamiento.	51
Tabla N°12. Grados de toxicidad según CTCAE v5.0.	56
Tabla N°13. Manejo de Toxicidad aguda y crónica GU y GI.	58
Tabla N°14. Distribución porcentual de las toxicidades reportadas según su grado.	66
Tabla N°15. Distribución porcentual de las toxicidades reportadas GI y GU.	67
Tabla N°16. Distribución porcentual de las toxicidades reportadas GI y GU.	67
Tabla N°17. Distribución porcentual de toxicidades por dosis administrada.....	67
Tabla N°18. Distribución porcentual de radiación a pelvis electiva por dosis administrada.	74
Tabla N°19. Análisis estadístico para disuria y proctitis en pacientes operados vs no operados.	79
Tabla N°20. Análisis estadístico por síntoma en pacientes operado vs no operado.....	80
Tabla N°21. Características clínicas y detalle del tratamiento y toxicidad por subgrupos...89	
Tabla N°22. Similitud entre reporte de toxicidad según la escala de la RTOG vs CTCAE v5.0	96
Tabla N°23. Comparación de variables con ensayos pivotaes.	96

Tabla N°24. Comparación de variables con ensayos Fase II que incluyen irradiación pélvica.	98
Tabla N°25. Comparación de variables con ensayos PACE-B que incluye dosis de 62 Gy.	101
Tabla N°26. Hallazgos dosimétricos de casos de toxicidad mayor a grado 2.	104

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N°1. Distribución de casos por edades. Servicio de Radioterapia.....	61
Gráfico N°2. Distribución porcentual de pacientes según provincia.	62
Gráfico N°3. Número de pacientes por clasificación de riesgo.	63
Gráfico N°4. Distribución porcentual de pacientes no operados vs pacientes no operados.	64
Gráfico N°5. Distribución porcentual del uso de TDA.	65
Gráfico N°6. Presencia de efectos secundarios.	65
Gráfico N°7. Toxicidades agudas vs toxicidades crónicas.	66
Gráfico N°8. Toxicidad aguda mayor y menormente observadas.	69
Gráfico N°9. Toxicidad crónica mayormente observadas.....	70
Gráfico N°10. Dosis de tratamiento. Servicio de Radioterapia.	71
Gráfico N°11. Preparación para la tomografía de simulación.	72
Gráfico N°12. Inclusión de pelvis en los volúmenes de tratamiento con radioterapia.	74
Gráfico N°13. Cumplimiento de dosis de restricción en recto y vejiga.	75
Gráfico N°14. Efectos agudos y crónicos vs condición clínica.....	78
Gráfico N°15. Asociación entre efectos secundarios y clasificación de riesgo.	81
Gráfico N°16. Asociación entre zona geográfica y presencia de efectos secundarios.	82
Gráfico N°17. Asociación de edad y presencia de efectos secundarios.	83
Gráfico N°18. Asociación entre tiempo de protracción y presencia de efectos secundarios.	84
Gráfico N°19. Asociación de TDA y efectos secundarios.....	85
Gráfico N°20. Asociación de dosis de tratamiento y efectos secundarios.....	86
Gráfico N°21. Asociación entre preparación vesical y efectos secundarios.....	87
Gráfico N°22. Inclusión de pelvis en el campo de tratamiento y efectos secundarios.	88

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración N°1. Anatomía prostática.....	19
Ilustración N°2. Esquema de los tipos de células presentes en la próstata.	20
Ilustración N°3. Microfotografía de epitelio prostático.....	20
Ilustración N°4. Número de casos nuevos de cáncer de próstata.	21
Ilustración N°5. Esquema del sistema de clasificación de Gleason modificado.	27
Ilustración N°6. Desarrollo tecnológico (planificación 3-4D, conformación y liberación de energía ultra-rápida).....	40
Ilustración N°7. Diagrama de manejo en el paciente con cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo.....	45
Ilustración N°8. Ilustración de cistitis por radiación.	54
Ilustración N°9. Tratamiento de la cistitis inducida por radiación.	59
Ilustración N°10. Ejemplos de casos con puntos calientes cercanos o dentro de recto.	105
Ilustración N°11. Ejemplos de CBCT aprobados.	106

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico
ADT / TDA: Terapia de privación androgénica
AIP: Proliferación intraductal atípica
APE: Antígeno prostático específico
ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica
ASTRO: Sociedad Americana de Radio-oncología
AUA: Asociación Urológica Americana
BQT: Braquiterapia
BQLDR: Braquiterapia de baja tasa
BQHDR: Braquiterapia de alta tasa
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CTCAE: Criterios comunes de terminología para efectos adversos
DHT: Dihidrotestosterona
DM: Diabetes Mellitus
EBRT: Radioterapia de haz externo
EDUS: Expediente digital único en salud
EEP: Extensión extra prostática
EUA: Asociación europea de Urología
GCO: Observatorio global de cáncer
GNRH: Hormona liberadora de Gonadotropina
GI: Gastrointestinal
GU: Genitourinario
HGPIN: Neoplasia intraepitelial de alto grado
HM: Hospital México
HPB: Hiperplasia prostática benigna
HRACG: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
HSJD: Hospital San Juan de Dios
HSVP: Hospital San Vicente de Paul
HT: Hormonoterapia

HTA: Hipertensión Arterial
IARC: Agencia internacional de investigación sobre el cáncer
IGRT: Radioterapia guiada por imágenes
ILV: Invasión linfovascular
IMRT: Radioterapia de intensidad modulada
INEC: Instituto nacional estadística y censo
ISUP: Sociedad de patología urológica
ITU: Infección de tracto urinario
IVS: Invasión de vesícula seminal
LGPIN: Neoplasia intraepitelial prostática de bajo grado
LH: Hormona luteinizante
MEC: Matriz extracelular
NCCN: Red nacional integral de cáncer
PET: Tomografía por emisión de positrones
PR: Prostatectomía radical
PSAD: Densidad antígeno prostático
PSADT: Duplicación de antígeno prostático
QUANTEC: Análisis Cuantitativos de los Efectos en Tejidos Normales en la Clínica
RA: Receptores de andrógenos
RT: Radioterapia
SBRT: Radioterapia estereotáctica corporal
RMN: Resonancia magnética nuclear
SRT HM ARIA: Sistema de planificación ARIA Hospital México
RTUP: Resección transuretral prostática
SG: Supervivencia general
SO: Supervivencia global
TR: Tacto rectal
UICC: Unión internacional contra cáncer
VA: Vigilancia activa

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En el año 2020, entre todos los tipos de cáncer en Costa Rica y considerando ambos sexos, el cáncer de próstata fue el más común en hombres, con una incidencia de 56.6 por cada 100 000 hombres (1). La cirugía y la radioterapia se consideran tratamientos estándar según el grupo de riesgo, ambos con intención curativa y tasas de control similares en enfermedad localizada.

La radioterapia es una modalidad terapéutica que utiliza radiación de alta energía para destruir el ADN de las células tumorales, ya sea mediante técnicas externas (aceleradores lineales) o internas (braquiterapia). Su aplicación en el cáncer de próstata se remonta a 1902, siendo en 1904 cuando se administró por primera vez radioterapia externa y posteriormente braquiterapia (2). Diversos estudios han demostrado que la radioterapia externa (EBRT) ofrece altas tasas de supervivencia a 5 y 10 años. Boladeras A. et al., reportaron una supervivencia global del 92% a 5 años y del 81.1% a 10 años en pacientes tratados con dosis ≥ 76 Gy (3).

Existen distintas formas de administrar la dosis total de radiación, siendo el fraccionamiento convencional (dosis diarias entre 180 y 200 cGy) el más utilizado tradicionalmente. El hipofraccionamiento, en cambio, consiste en aplicar dosis mayores por fracción, reduciendo así el número total de sesiones. Esta modalidad ha demostrado mantener la eficacia antitumoral sin aumentar significativamente la toxicidad en tejidos sanos (4), y ha ganado relevancia en el tratamiento del cáncer de próstata por razones biológicas, clínicas y logísticas.

Los efectos adversos más comunes incluyen toxicidad gastrointestinal y genitourinaria, tanto aguda como tardía, que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, estos efectos dependen de múltiples factores como la técnica de radioterapia, la dosis administrada, el volumen irradiado, la edad del paciente y sus comorbilidades. Dearnaley D. et al., han demostrado que el hipofraccionamiento no es inferior en términos de control tumoral y que sus perfiles de toxicidad aguda y tardía son comparables o aceptables, especialmente cuando se utilizan técnicas modernas como la

radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) (5).

A partir de la evidencia internacional y la seguridad demostrada, el Hospital México adoptó en 2017 el hipofraccionamiento como tratamiento estándar cuando es clínicamente viable. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios locales que evalúen su seguridad ni sus toxicidades agudas o crónicas. Por esta razón, surge la necesidad de llevar a cabo un estudio observacional retrospectivo que permita recolectar y analizar datos nacionales, con el fin de compararlos con los resultados internacionales y sentar las bases para futuras investigaciones.

1.1. Justificación

El hipo fraccionamiento en cáncer de próstata ha ganado aceptación internacional como una alternativa eficaz y eficiente frente a los esquemas de radioterapia convencional, sin comprometer el control oncológico. Esta afirmación ha sido respaldada por múltiples estudios fase III, entre los que destacan el CHHiP, HYPO-RT-PC y PACE-B, entre otros (6–8). No obstante, su adopción requiere una evaluación rigurosa del perfil de toxicidades agudas y crónicas en contextos clínicos locales, ya que los efectos adversos pueden variar según las características poblacionales, las técnicas de planificación, los equipos disponibles y los protocolos específicos de cada institución.

Este estudio permitirá generar evidencia nacional sobre los efectos secundarios asociados a este abordaje terapéutico, contribuyendo al fortalecimiento de la literatura médica costarricense. Además, ofrecerá insumos valiosos para la optimización de protocolos clínicos, el desarrollo de estrategias para la prevención y manejo de toxicidades, y la mejora en la toma de decisiones clínicas, al incorporar datos locales que favorezcan una atención más precisa y personalizada.

Finalmente, los hallazgos de este trabajo podrán servir como base para futuras investigaciones multicéntricas o estudios prospectivos en Costa Rica y la región, fomentando el avance del conocimiento en oncología radioterápica y potenciando mejoras en los servicios públicos de salud oncológica.

1.2. Antecedentes nacionales

Costa Rica tiene un comportamiento similar al registrado a nivel internacional en relación a incidencia por cáncer de próstata, un subgrupo grande de pacientes con este diagnóstico es tratado bajo la modalidad de radioterapia con intención curativa, tratados con esquemas de hipofraccionamiento debido a su eficacia reportada y al perfil de toxicidad aceptado que tienen en estudios realizados en otros países. Sin embargo, al día de hoy no se ha realizado un estudio de análisis de toxicidad a nivel nacional donde se compare la población costarricense con poblaciones de otras latitudes.

1.3. Antecedentes internacionales

Los estudios que prueban el hipofraccionamiento como una opción confiable de tratamiento para el manejo de cáncer de próstata datan desde el año 1990 donde se empezó a explorar esquemas con menores fracciones y dosis mayores por fracción.

Posteriormente surgen estudios robustos, con evidencia científica probando su eficacia con toxicidades aceptables y comparables a los esquemas normo-fraccionados. Dentro de los estudios de mayor aceptación se encuentra el estudio CHHiP, estudio PROFIT, RTOG 0415, PCS-5, así como estudios de ultrahipofraccionamiento como lo son el HYPRO RT y PACE-B utilizando como técnica de tratamiento la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT).

Con el pasar de los años, las tecnologías, el conocimiento y en los últimos meses la inteligencia artificial, consideramos que el futuro podría ser prometedor asegurando mejores resultados con esquemas más seguros para los pacientes.

1.4. Pregunta científica

¿Cuáles son las toxicidades agudas y crónicas en los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia hipofraccionada con el esquema de 20 fracciones con intención curativa aplicados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México durante el período comprendido del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023?

1.5. Delimitación temporal

Periodo comprendido del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023.

1.6. Delimitación demográfica

Este estudio incluye pacientes hombres mayores de 18 años, sin límite de edad, bajo cualquier condición socioeconómica, con diagnóstico de cáncer de próstata, tratados en el Hospital México con el esquema de hipo fraccionamiento de 20 sesiones.

1.7. Delimitación geográfica

La zona del estudio afín corresponde al servicio de radioterapia del Hospital México, ubicado en el distrito La Uruca, que pertenece a la provincia de San José, Costa Rica.

1.8. Definición del problema

El cáncer de próstata constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en hombres a nivel mundial y en Costa Rica, generando una carga considerable para el sistema de salud pública. A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, esta enfermedad continúa siendo un reto clínico relevante. Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), en el año 2020 se registraron más de 1.4 millones de casos nuevos y aproximadamente 375 mil muertes asociadas a esta patología en todo el mundo (9).

La radioterapia con intención curativa representa una modalidad terapéutica fundamental en el manejo del cáncer de próstata localizado y de los grupos de riesgo intermedio y alto. En los últimos años, el uso del hipo fraccionamiento ha cobrado relevancia internacional, al demostrar una eficacia comparable al fraccionamiento convencional, con posibles beneficios logísticos y clínicos. Sin embargo, la mayoría de la evidencia disponible proviene de estudios realizados en poblaciones y contextos distintos al costarricense.

Actualmente, en Costa Rica no se cuenta con estudios sistemáticos que evalúen los efectos adversos agudos y crónicos asociados al uso de radioterapia hipofraccionada en cáncer de próstata. Esta falta de datos locales impide conocer si los perfiles de toxicidad descritos en la literatura internacional son aplicables a nuestra población, considerando variables como la edad promedio de los pacientes, las comorbilidades, las técnicas de planificación radioterapéutica utilizadas, el equipamiento disponible y la calidad del seguimiento clínico.

Esta ausencia de evidencia representa un obstáculo para una toma de decisiones clínica informada y basada en datos propios, por tanto, surge la necesidad de caracterizar el perfil de toxicidades del hipofraccionamiento en el contexto nacional, a fin de sustentar su uso de forma segura y adecuada para los pacientes costarricenses.

1.9. Objetivos

1.9.1. Objetivo general

Describir las toxicidades agudas y crónicas en los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia hipofraccionada con el esquema de 20 fracciones con intención curativa aplicados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México durante el período comprendido del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023.

1.9.2. Objetivos específicos

1.9.2.1. Registrar los factores demográficos, clínicos y patológicos de la población en estudio.

1.9.2.2. Listar las toxicidades agudas y crónicas secundarias al tratamiento con radioterapia utilizando esquema hipofraccionado en pacientes operados vs no operados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México en el período comprendido del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre 2023.

1.9.2.3 Documentar cuáles factores del paciente o del tratamiento están asociados a mayores efectos secundarios.

1.9.2.4 Describir estrategias de manejo empleadas para los casos reportados con efectos secundarios adversos.

1.10. Limitaciones del estudio

1.10.1 Estudio de carácter retrospectivo el cual depende de la información obtenida de los expedientes clínicos, pudiendo haber ocurrido un subregistro de toxicidades.

1.10.2 Unicentricidad del estudio, ya que se realiza únicamente con pacientes tratados en Hospital México por lo tanto los resultados no deben ser extrapolados en otros centros como, por el ejemplo, el en Hospital San Juan de Dios o Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

1.10.3 La no estandarización de reporte de toxicidades en el expediente digital en salud (EDUS) y la extrapolación de la información.

1.10.4. Información incompleta en los expedientes clínicos (definida como ausencia de citas intratratamiento, menos de 6 meses o ausencia de citas control posterior a los 6 meses de finalizado el tratamiento)

1.11. Viabilidad de la investigación

La realización de dicho estudio es viable desde el punto de vista logístico, metodológico, y ético. Además, que, al tratarse de un estudio de tipo observacional retrospectivo, la recolección de los datos será posible gracias a la implementación del Expediente Electrónico único en Salud (EDUS) a partir del 2018 a nivel nacional, obteniendo fácilmente la información a través del mismo, así como la información extraída del programa del SRT-HM ARIA.

CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

Este es un estudio observacional retrospectivo, el cual se lleva a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos de los individuos con tumores malignos de la próstata que fueron valorados y tratados en el Servicio de Radioterapia del Hospital México durante el periodo señalado, considerando un enfoque transversal ya que se centra en un momento específico dentro de un periodo definido de 12 meses.

Es importante considerar que, al tratarse de un estudio retrospectivo, la recopilación de los datos no afecta directamente la integridad de los individuos ni el seguimiento de los mismos, resguardando el principio de no maleficencia.

Por otra parte, nuestro estudio es un estudio de carácter descriptivo proporcionando un análisis detallado de variables estadísticas para obtener resultados concretos, dando espacio a futuras investigaciones.

2.2. Unidad de análisis

Se lleva a cabo en el Servicio de Radioterapia del Hospital México, abarcando individuos mayores de 18 años, sin límite de edad superior cuyo tratamiento fue radioterapia hipofraccionada bajo el esquema de 20 sesiones. La recopilación de la información fue brindada por el encargado de registros y estadística obtenida de la red de información o software denominada ARIA, obteniendo un universo en el tiempo establecido de 653 pacientes, a quienes se les aplican los criterios de exclusión, con una muestra total de 462 pacientes.

2.3. Criterios de inclusión

- 2.3.1. Pacientes mayores o iguales a 18 años.
- 2.3.2. Pacientes cuya prescripción fue indicada en el Servicio de Radioterapia del Hospital México.
- 2.3.3. Pacientes tratados con radioterapia externa bajo el esquema hipofraccionado de 20 sesiones en el periodo del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023.
- 2.3.4. Pacientes cuyo tratamiento fue radioterapia de intención curativa definitiva o post operatoria.

2.3.5. Pacientes con biopsia confirmatoria por adenocarcinoma de próstata.

2.4. Criterios de exclusión

2.4.1. Pacientes menores de 18 años.

2.4.2. Pacientes tratados con esquema de fraccionamiento que no sea de 20 sesiones.

2.4.3. Pacientes que no finalizaron el esquema de tratamiento con radioterapia.

2.4.4. Pacientes con enfermedad metastásica.

2.4.5. Pacientes tratados de otros centros de salud de la CCSS.

2.4.6. Información incompleta en los expedientes clínicos (definida como ausencia de citas intratratamiento, menores de 6 meses, o ausencia de citas control posterior a los 6 meses de finalizado el tratamiento).

2.5. Variables

Son consideradas variables las siguientes:

Variables independientes:

- Edad al inicio del tratamiento
- Zona de residencia
- Clasificación de riesgo de cáncer de próstata según NCCN
- Uso de terapia de deprivación androgénica

Variables confusoras

- Factores asociados al tratamiento
- Estrategias de manejo

Variables dependientes

- Toxicidades agudas y crónicas

Operacionalización de variables

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE Y DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR
1. Registrar los factores demográficos, clínicos y patológicos de la población en estudio.	<p>Edad al inicio del tratamiento:</p> <p>Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 18 a 50 años 2. 51 a 60 años 3. 61 a 70 años 4. 71 a 80 años 5. Mayor a 81 años
	<p>Zona de residencia:</p> <p>Lugar donde habita el paciente según la división geográfica por provincia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. San José 2. Alajuela 3. Heredia 4. Cartago 5. Puntarenas 6. Limón 7. Guanacaste 8. No registrado
	<p>Clasificación de riesgo de cáncer de próstata según NCCN:</p> <p>Proceso de identificación y evaluación de factores para seleccionar y aplicar intervenciones diferenciadas para cada conjunto basado en el APE previo a la biopsia, Gleason según grupos ISUP y estadificación T al momento del diagnóstico.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Riesgo bajo 2. Riesgo intermedio favorable 3. Riesgo intermedio desfavorable 4. Riesgo alto 5. Riesgo muy alto 6. Riesgo regional

	<p>-APE previo a la biopsia: Proteína que la próstata produce y que se mide en un análisis de sangre para detectar el cáncer de próstata o vigilar su tratamiento.</p> <p>-Gleason según grupos ISUP: Sistema de puntuación utilizado en el diagnóstico del cáncer de próstata para determinar la agresividad del tumor, examinando bajo el microscopio las características de las células de una biopsia.</p> <p>-Estadificación T al momento del diagnóstico: Tacto rectal al momento del diagnóstico</p>	
	<p>Uso de terapia de deprivación androgénica: Tratamiento que busca reducir o bloquear la producción o acción de los andrógenos, principalmente la testosterona. El objetivo es impedir que estas hormonas masculinas estimulen</p>	<p>0. No 1. Sí</p>

	el crecimiento de las células cancerosas.	
2. Listar las toxicidades agudas y crónicas secundarias al tratamiento con radioterapia utilizando esquema hipofraccionado en pacientes operados vs no operados en el Hospital México en el periodo comprendido del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre 2023.	<p>Toxicidades agudas</p> <p>Alteraciones ocurridas antes de los 180 días de finalizado el tratamiento, según CTCAE V.5.1</p>	<p>Agudas</p> <p>1. Colitis</p> <p>a. GRADO 1</p> <p>b. GRADO 2</p> <p>c. GRADO 3</p> <p>d. GRADO 4</p> <p>e. GRADO 5</p> <p>f. No especifica</p> <p>g. No presenta efectos secundarios</p> <p>2. Diarrea</p> <p>a. GRADO 1</p> <p>b. GRADO 2</p> <p>c. GRADO 3</p> <p>d. GRADO 4</p> <p>e. GRADO 5</p> <p>f. No especifica</p> <p>g. No presenta efectos secundarios</p> <p>3. Dolor rectal</p> <p>a. GRADO 1</p> <p>b. GRADO 2</p> <p>c. GRADO 3</p> <p>d. GRADO 4</p> <p>e. GRADO 5</p> <p>f. No especifica</p>

		<ul style="list-style-type: none">g. No presenta efectos secundarios <p>4. Sangrado rectal</p> <ul style="list-style-type: none">a. GRADO 1b. GRADO 2c. GRADO 3d. GRADO 4e. GRADO 5f. No especificag. No presenta efectos secundarios <p>5. Disuria</p> <ul style="list-style-type: none">a. GRADO 1b. GRADO 2c. GRADO 3d. GRADO 4e. GRADO 5f. No especificag. No presenta efectos secundarios <p>6. Hematuria</p> <ul style="list-style-type: none">a. GRADO 1b. GRADO 2c. GRADO 3d. GRADO 4e. GRADO 5f. No especifica
--	--	--

		<p>g. No presenta efectos secundarios</p> <p>7. Otros</p>
	<p>Toxicidades crónicas</p> <p>Alteraciones ocurridas a los 181 días o después de finalizado el tratamiento, según CTCAE V.5.1</p>	<p>Crónicas</p> <p>1. Cistitis actínica</p> <p>a. GRADO 1</p> <p>b. GRADO 2</p> <p>c. GRADO 3</p> <p>d. GRADO 4</p> <p>e. GRADO 5</p> <p>f. No específica</p> <p>g. No presenta efectos secundarios</p> <p>2. Proctitis actínica</p> <p>a. GRADO 1</p> <p>b. GRADO 2</p> <p>c. GRADO 3</p> <p>d. GRADO 4</p> <p>e. GRADO 5</p> <p>f. No específica</p> <p>g. No presenta efectos secundarios</p> <p>3. Disfunción eréctil</p> <p>a. GRADO 1</p> <p>b. GRADO 2</p> <p>c. GRADO 3</p> <p>d. GRADO 4</p>

		<p>e. GRADO 5</p> <p>f. No especifica</p> <p>g. No presenta efectos secundarios</p> <p>4. Otros</p>
<p>3. Documentar cuáles factores del paciente o del tratamiento están asociados a mayores efectos secundarios.</p>	<p>Factor asociado al tratamiento:</p> <p>Característica o circunstancia que aumenta la probabilidad de un daño relacionado con la toxicidad de acuerdo a las comorbilidades del paciente, preparación para la simulación, planificación del tratamiento radiante y del tiempo de protracción.</p> <p>Comorbilidades del paciente: Presencia de enfermedades o trastornos, afectando su salud, tratamiento y pronostico.</p>	<p>1. HTA</p> <p>2. DM</p> <p>3. Antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>4. RTUP previo al tratamiento</p> <p>5. Tabaquismo</p> <p>6. No registrado</p>

	<p>Preparación para la simulación: Procedimiento en el que se obtiene una imagen tomográfica para planificar el tratamiento, posicionando al paciente de forma precisa, marcando la zona del tumor.</p> <p>Planificación de tratamiento radiante: Proceso técnico y médico para definir como se administra la radiación a un paciente en base a la dosis de tratamiento, la inclusión de la pelvis electiva y el cumplimiento de la dosis de restricción.</p> <p>- Dosis de tratamiento: Cantidad de radiación que se administra en un momento determinado</p> <p>- Inclusión de pelvis electiva: Administración de radiación de alta energía a la zona pélvica profiláctica.</p>	<p>1. Preparación rectal</p> <p>a. ≤ 4.9 cm</p> <p>b. ≥ 5 cm</p> <p>2. Preparación vesical</p> <p>a. \leq de 200 cc</p> <p>b. 200 a 500 cc</p> <p>c. ≥ 500 cc</p> <p>1. 60 Gy</p> <p>2. 62 Gy</p> <p>3. 52.5 Gy</p> <p>0. No</p> <p>1. Si</p>
--	---	--

	<p>- Cumplimiento de dosis de restricción:</p> <p>Dosis administrada a un órgano de riesgo no excediendo los límites establecidos.</p> <p>Tiempo de prostración:</p> <p>Intervalo de semanas total que dura un tratamiento de radioterapia desde la primera sesión hasta la última.</p>	<p>1. Restricciones de dosis a recto</p> <p>a. $V56 \text{ Gy} < 15\%$</p> <p>b. $V60 \text{ Gy} < 3\% *$</p> <p>c. $V60 \text{ Gy} < 15\%$ <i>(Aceptable)</i></p> <p>2. Restricción de dosis a vejiga</p> <p>a. $V40\text{Gy} < 50\%$</p> <p>b. $V48 \text{ Gy} < 25\%$</p> <p>c. $V60 \text{ Gy} < 5\%$</p> <p>3. Restricción de dosis a intestino</p> <p>a. $V48 \text{ Gy} < 6\text{cc}$</p> <p>b. $V60 \text{ Gy} < 5 \text{ cc}$</p> <p>c. $V45 \text{ Gy} < 200 \text{ cc}$ <i>(alternativo)</i></p> <p>4. Restricción de dosis a bulbo</p> <p>a. $V22 \text{ Gy} < 50\%$</p> <p>b. $V48 \text{ Gy} < 10\%$</p> <p>1. ≤ 28 días</p> <p>2. 29 a 41 días</p> <p>3. ≥ 42 días</p>
--	---	---

<p>4. Describir estrategias de manejo empleadas para los casos reportados con efectos secundarios adversos.</p>	<p>Estrategia de manejo:</p> <p>Acciones que se llevan a cabo para alcanzar la recuperación del paciente con medidas farmacológicas y endoscópicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medidas farmacológicas: Intervenciones terapéuticas que implican uso de medicamentos con el objetivo de aliviar un síntoma, mediante tratamiento sintomático. - Medidas endoscópicas: Intervenciones terapéuticas mediante un procedimiento con equipo especializado para aplicar tratamientos mínimamente invasivos. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Analgesia 2. Antiinflamatorio 3. Antibioticoterapia 4. Otros 5. No registrado <ul style="list-style-type: none"> 1. Cistoscopia 2. Rectoscopia 3. Otros
---	---	--

CAPITULO III: MARCO TEÓRICO

Anatomía y fisiología de la próstata

La próstata es un órgano fibromuscular y glandular localizada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga. La anatomía prostática se comprende fácilmente utilizando la uretra como punto de referencia. El “veru montanum” es un importante punto de referencia anatómico que sobresale de la pared prostática posterior en el punto medio de la uretra. La mayoría de los conductos prostáticos y eyaculadores desembocan en la uretra en esta región, mientras que las glándulas periuretrales lo hacen a lo largo de toda la uretra. Inmediatamente proximal al “veru montanum” se encuentra el remanente mülleriano, el utrículo, un fondo de saco revestido de epitelio de aproximadamente 0,5 cm de longitud. Una manga circunferencial de músculo rodea toda la uretra y está compuesta por el esfínter proximal de músculo liso preprostático, que previene la eyaculación retrógrada, y un esfínter distal de músculo estriado y liso en el ápice, esencial para el control urinario (10). (Ver ilustración N°1).

La próstata tiene forma de pirámide invertida. Aunque el tamaño de la próstata varía con la edad, en hombres jóvenes y sanos, la glándula normal tiene el tamaño de una “nuez”. Su peso en la edad adulta es de 20 gramos. La irrigación arterial de la próstata se deriva de las arterias vesical inferior, pudenda interna y rectal media (hemorroidal). Las venas drenan desde la próstata al plexo periprostático, que está conectado con la vena dorsal profunda del pene y las venas ilíacas internas (hipogástricas). La glándula prostática recibe una abundante inervación de los plexos nerviosos simpático y parasimpático. Los linfáticos drenan desde la próstata a los ganglios ilíaco interno, sacro, vesical e ilíaco externos. La próstata produce una secreción líquida que forma parte del semen, contiene sustancias que proporcionan nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.

Históricamente a pesar de que no se delimitan anatómicamente, la próstata se ha dividido en los lóbulos derecho, izquierdo y medio. Más recientemente McNeal definió 4 zonas que contienen en diferente proporción tejido glandular: zona periférica (70%), zona central (20- 25%), zona de transición (5-10%) y zona fibromuscular (0%). Las neoplasias prostáticas se originan en un 25 % en la zona de transición, 5% en la zona central y 70% en la periférica. 2 (11).

Histológicamente la próstata está compuesta por estructuras glandulares y no glandulares rodeadas por una misma cápsula compuesta de tejido fibroso, sin embargo, no hay un verdadero consenso de considerarla una verdadera cápsula debido a que algunos estudios patológicos muestran que en realidad este tejido fibromuscular es inseparable del estroma, existen dos capas de células, una luminal columnar secretora y una basal delineando las glándulas y ductos. Esta cápsula no está presente en el ápex (zona de transición con el esfínter externo) ni en el base (zona de transición con el músculo detrusor de la vejiga).

Además de las células epiteliales, la próstata también está compuesta por células epiteliales intermedias y neuroendocrinas. Dentro del tejido conectivo que forma parte del estroma, hay que agregar células musculares lisas, neuronas y células endoteliales, tal como se observa en la ilustración N°2. (12).

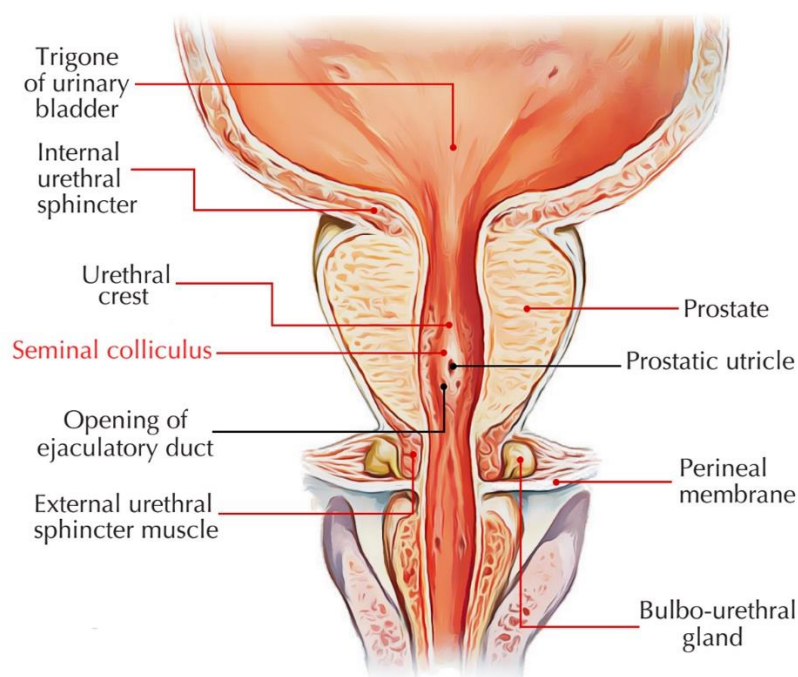


Ilustración N°1. Anatomía prostática.

Fuente: *Netter FH. Atlas de anatomía humana. 7ma edición. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018.*

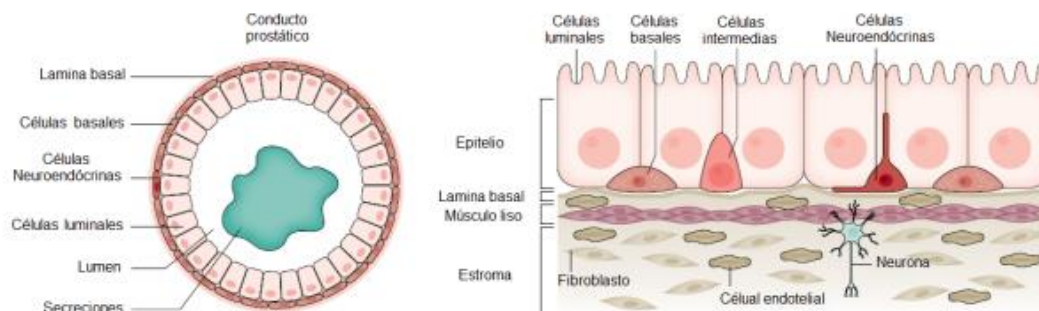


Ilustración N°2. Esquema de los tipos de células presentes en la próstata.

Fuente: DeVita VT Jr, Lawrence T, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 12th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2023. ISBN: 978-8419663085.

En términos generales, el epitelio prostático está constituido por células secretoras, dispuestas a lo largo del lumen glandular, y por células basales, que separan a las secretoras de la membrana basal. La presencia de estas últimas permite distinguir las lesiones benignas (que conservan la capa basal) del adenocarcinoma prostático bien diferenciado, en el cual dicha capa se encuentra ausente, con algunas excepciones. Además, se reconocen células neuroendocrinas, cuya función aún no ha sido completamente esclarecida, y células inmunitarias, principalmente linfocitos T, localizadas con mayor frecuencia en el estroma que en el epitelio. A continuación, en la ilustración N°3, se presenta una imagen histológica representativa del epitelio prostático, donde se observan las células secretoras y glandulares descritas.

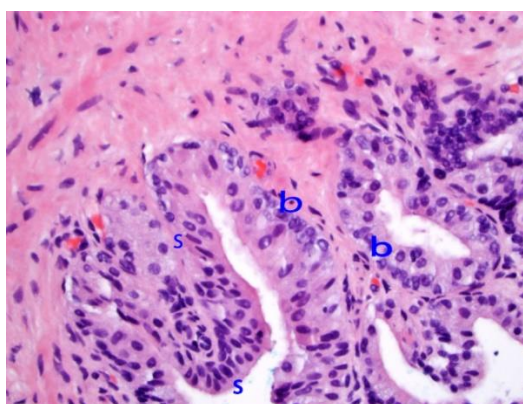


Ilustración N°3. Microfotografía de epitelio prostático.

Epitelio normal teñido con hematoxilina-eosina (H&E), donde se observan las células basales representadas con una (b), y las células secretoras representadas con un (s).

Generalidades del cáncer de próstata

Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer, es una de las principales causas de morbi-mortalidad y pérdida de años de vida alrededor del mundo, considerada la segunda neoplasia más frecuente en hombres alrededor del mundo, y en el cuarto lugar de incidencia en ambos sexos, con un número significativo de muertes según datos informados por el observatorio global del cáncer en el año 2022 (GCO), tal y como lo demuestran la ilustración N°4 y la tabla N°1. Se proyecta una prevalencia a 5 años de tres veces más el número de casos diagnosticados en el año 2022. (13).

En el año 2022, el cáncer de próstata causó 1,467,854 nuevos casos y 397,430 muertes a nivel mundial, los casos distribuidos fueron 32.2% en Europa, 26.3% en Asia, 17.4% en América del Norte y 15.4% en América Latina y el Caribe y la distribución de muertes fue 30.3% en Asia, 29.0% en Europa, 15.4% en América Latina y el Caribe y 14.0% en África. Las tasas de incidencia más altas fueron observadas en Europa del Norte y países occidentales siendo Europa del este donde se observó las tasas de mortalidad más altas.

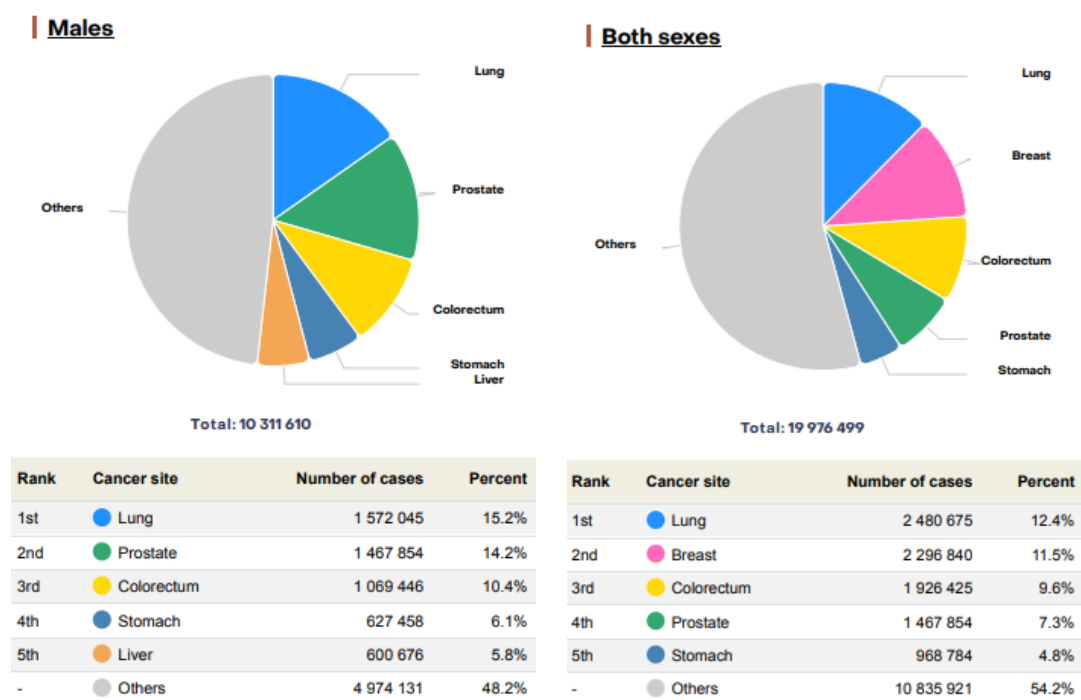


Ilustración N°4. Número de casos nuevos de cáncer de próstata.

En el año 2022 en hombres de todas las edades. Figura 5 (Derecha): Cáncer de próstata en el rango numero 4 tomando en consideración el número de total de casos por cáncer en ambos sexos. Fuente: *The global cancer observatory. GLOBOCAN 2022 (versión 1.1) – 08.02.2024.*

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Lung	2 480 675	1	12.4	2.9	1 817 469	1	18.7	2.0	3 221 461	40.9
Breast	2 296 840	2	11.5	5.1	666 103	4	6.8	1.4	8 178 393	209.0
Colorectum	1 926 425	3	9.6	2.1	904 019	2	9.3	0.84	5 767 781	73.2
Prostate	1 467 854	4	7.3	3.7	397 430	8	4.1	0.61	5 033 178	126.7
Stomach	968 784	5	4.9	1.1	660 175	5	6.8	0.69	1 626 443	20.6
Liver	866 136	6	4.3	1.0	758 725	3	7.8	0.85	1 163 723	14.8
Thyroid	821 214	7	4.1	0.91	47 507	24	0.49	0.05	2 911 382	36.9
Cervix uteri	662 301	8	3.3	1.5	348 874	9	3.6	0.79	1 948 521	49.8
Bladder	614 298	9	3.1	0.64	220 596	13	2.3	0.17	1 950 315	24.7
NHL	553 389	10	2.8	0.60	250 679	11	2.6	0.24	1 738 516	22.1
Oesophagus	511 054	11	2.6	0.61	445 391	7	4.6	0.50	717 169	9.1
Pancreas	510 992	12	2.6	0.53	467 409	6	4.8	0.47	461 479	5.9
Leukaemia	487 294	13	2.4	0.50	305 405	10	3.1	0.29	1 454 585	18.5
Kidney	434 840	14	2.2	0.51	155 953	16	1.6	0.16	1 369 974	17.4
Corpus uteri	420 368	15	2.1	1.0	97 723	19	1.0	0.20	1 594 042	40.7
Lip, oral cavity	389 846	16	2.0	0.46	188 438	15	1.9	0.22	1 094 448	13.9
Melanoma	331 722	17	1.7	0.35	58 667	22	0.60	0.05	1 262 756	16.0
Ovary	324 603	18	1.6	0.73	206 956	14	2.1	0.46	929 996	23.8

Tabla N°1. Incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer año 2022.

Fuente: The global cancer observatory. GLOBOCAN 2022 (versión 1.1) – 08.02.2024.

Por otra parte, en Costa Rica se reporta según los datos de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, basados en la información recopilada por el Instituto de Estadística y Censo (INEC) en Costa Rica para el año 2022 un total de 454 hombres fallecieron producto del cáncer de próstata.

Los decesos asociados al cáncer de próstata disminuyeron un 3% en el año 2022, pasando de 468 muertes en el 2021 a 454 el año anterior. El 66% de los fallecimientos por cáncer de próstata registrados en el 2022, se ubican en el grupo de edad de mayores de 75 años, lo que significa que, por cada 100.000 hombres, 362 mueren por esta enfermedad.

Por otra parte, la provincia con mayor tasa de mortalidad por cáncer de próstata es Guanacaste, llegando a 24 decesos por cada 100.000 hombres, seguida de Puntarenas con 24 fallecimientos y Heredia con 18, por cada 100.000 hombres (14).

Factores de riesgo asociados al cáncer de próstata

La presencia de determinados factores de riesgo aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata, lo cual ha sido ampliamente documentado en estudios poblacionales y descrito en diversas publicaciones científicas. Tepper et al., (10) mencionan en su libro los siguientes factores de riesgo del cáncer de próstata:

- **Factores hormonales:** Aunque varias líneas de investigación sugieren la importancia de las hormonas en la promoción del cáncer de próstata, su mecanismo de acción e interacciones no se comprenden del todo. Se ha observado de estudios en animales que la exposición crónica a la testosterona aumenta notablemente los efectos de los carcinógenos en los tejidos prostáticos. Diversos autores también informan que los hombres con cáncer de próstata presentan alteraciones en la androstenediona sérica, la dihidrotestosterona, la globulina fijadora de hormonas sexuales o la testosterona, que también se ha observado que varían según la raza/etnia. A pesar de estas asociaciones, los andrógenos circulantes no explican completamente el desarrollo del cáncer de próstata, y los efectos posteriores en el tejido diana pueden ser más relevantes. La testosterona es el principal andrógeno circulante, pero se convierte en dihidrotestosterona en la próstata y otros tejidos periféricos por acción de la 5 β -reductasa. La dihidrotestosterona se une al receptor de andrógenos, lo que conduce a la translocación nuclear y la activación de genes transcripcionales y sensibles a los andrógenos. La actividad de la 5 β -reductasa difiere entre los distintos grupos étnicos y puede explicar parcialmente la incidencia y agresividad variables del cáncer de próstata según la raza.
- **Edad:** La edad podría ser el factor más importante asociado al cáncer de próstata, ya que la mayoría de los hombres mayores presentan evidencia histológica de cáncer en la próstata, y la tasa de detección clínica es directamente proporcional a la edad. Si bien se pueden invocar diversas causas, como la senescencia del sistema inmunitario, mayores niveles de estrés oxidativo, la exposición prolongada a carcinógenos y la respuesta deficiente al daño del ADN, aún no se dispone de una explicación precisa para esta asociación.
- **Factores hereditarios:** Varios investigadores observaron agrupaciones familiares de cáncer de próstata y sugirieron que la constitución genética puede aumentar la

susceptibilidad a la enfermedad. Se ha estimado que entre el 5 % y el 15 % de los casos de cáncer de próstata son hereditarios o familiares y generalmente se diagnostican a una edad más temprana que los casos esporádicos.

- **Variaciones raciales / étnicas:** La incidencia del cáncer de próstata se caracteriza por una marcada variación racial/étnica que depende de factores geográficos. Por ejemplo, se observa una diferencia de 30 a 50 veces en la incidencia de la enfermedad entre hombres afroamericanos y asiáticos nativos. Lo anterior se encuentra fuertemente relacionado a factores ambientales y estilos de vida, además que se ha observado que algunas etnias presentan mutaciones genéticas que predisponen a un mayor riesgo de cáncer de próstata.
- **Factores dietéticos:** En particular, una dieta rica en grasas parece correlacionarse con la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata, mientras que la ingesta de retinol, ciertos carotenos, y vitamina D puede ser protectora.
- **Vasectomía:** Algunos investigadores sugirieron que la vasectomía aumenta los niveles de andrógenos o produce una reacción inmunológica, que podría promover la carcinogénesis de próstata. Sin embargo, John et al. no pudieron confirmar esta asociación en estudios de cohortes amplios. Además, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) determinaron que la información sobre una posible asociación entre la vasectomía y el cáncer de próstata no era convincente y que no se había establecido una relación causal. Por lo tanto, no debería considerarse como tal.

Patología y vías de diseminación del cáncer de próstata

La glándula prostática es altamente susceptible a la transformación maligna y, en consecuencia, presenta una mayor tasa de malignidad que otras estructuras del tracto urogenital. El cáncer de próstata implica una neoplasia maligna principalmente del epitelio y, por lo tanto, se clasifica como carcinoma (15).

Actualmente existe un gran interés en identificar el tipo celular responsable de la transformación oncogénica (célula de origen) en el cáncer de próstata, debido a la variabilidad en la progresión de la enfermedad y la imprevisibilidad de la respuesta al tratamiento. Las biopsias de cáncer de próstata muestran tejido deficiente en células basales, lo que plantea interrogantes sobre si existe alguna forma de diferenciación de células basales en células lumbinales o si las células lumbinales son la célula de origen primaria. Con base en

estos tipos celulares, se ha planteado la hipótesis de que los tumores que se originan en células lumbinales serán más agresivos que los que se originan en células basales. Alrededor del 90-95 % de los cánceres de próstata son adenocarcinomas acinares (correspondiente a la población luminal) que se originan en la glándula prostática periférica.

El diagnóstico histológico se realiza evaluando la pérdida de células basales circundantes, la pérdida de la arquitectura glandular normal, incluyendo la alteración de la membrana basal epitelial-estromal, y la atipia nuclear de las células lumbinales. El proceso más frecuente de transformación cancerosa en la próstata se denomina neoplasia intraepitelial prostática (PIN), una afección multicéntrica y se define como el crecimiento neoplásico dentro del epitelio benigno preexistente de los acinos o conductos. Esta última se clasifica en dos grados: bajo (LGPIN), y un alto (HGPIN), y es importante mencionar que la HGPIN tiene un alto valor predictivo para progresión a adenocarcinoma. Por esta razón es que se considera las lesiones premalignas dentro del contexto de la patogénesis del cáncer de próstata.

Por otra parte, es conocido que los receptores de andrógenos (RA) son factores de transcripción esenciales en la regulación del desarrollo sexual masculino y el mantenimiento de los órganos sexuales accesorios. El crecimiento y la progresión del cáncer de próstata dependen inicialmente de la activación de los RA, a través de la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT), lo que conlleva la translocación nuclear del receptor y su posterior unión a los elementos de respuesta a andrógenos iniciando la transcripción de genes que regulan la diferenciación, la proliferación y la apoptosis celular (15). Por lo tanto, la estimulación de los RA es fundamental para el mantenimiento y la supervivencia de las células epiteliales lumbinales de la próstata.

El eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG) regula la producción de andrógenos. Estos se producen principalmente en las células de Leydig de los testículos bajo la regulación de la hormona luteinizante (LH), secretada por la adenohipófisis, la cual, a su vez, está regulada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La testosterona se convierte en DHT en las células epiteliales de la próstata por acción de la 5α -reductasa, que actúa como un potente ligando para los AR citoplasmáticos. Los estudios no han logrado establecer una relación entre niveles elevados de andrógenos en suero y cáncer de próstata (15). De hecho, los niveles altos de andrógenos se asocian con un menor riesgo de cáncer de próstata

agresivo, mientras que los pacientes con niveles bajos de andrógenos en suero presentan un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de próstata y patología avanzada (16). En entornos con bajos niveles de andrógenos, existe una presión selectiva que favorece la independencia de andrógenos en las células lumbinales para su supervivencia. Por lo tanto, los receptores de andrógenos (RA) son clínicamente importantes, ya que se consideran fundamentales para la progresión de la enfermedad en el cáncer de próstata. Debido a su papel en el desarrollo, el mantenimiento y las funciones secretoras de la próstata, el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) es una diana terapéutica en el tratamiento del cáncer de próstata.

Los factores antes mencionados se consideran elementos clave en la patogénesis del tumor, ya que influyen en múltiples procesos celulares, incluyendo la proliferación, diferenciación y apoptosis del tejido prostático. La interacción de estos factores contribuye al inicio y progresión del cáncer, determinando en parte su comportamiento biológico y su agresividad clínica.

Clasificación histopatológica del cáncer de próstata

El sistema de Gleason, basado en un estudio de la Administración de Veteranos con más de 4000 pacientes, se ha convertido en el estándar mundial para la clasificación del cáncer de próstata (10).

El sistema de Gleason se basa en el grado de diferenciación glandular y un patrón general de crecimiento tumoral a un aumento microscópico relativamente bajo. Se reconocen cinco patrones de crecimiento, numerados en orden de agresividad creciente. Debido a que los tumores pueden presentar histología variable, se registran dos patrones para cada caso: un patrón primario o predominante (Gleason 1-5) y un patrón secundario o menos frecuente (Gleason 1-5). La puntuación de Gleason es la suma de los patrones primario y secundario. Gleason observó que más de la mitad de los cánceres de próstata contienen dos o más patrones, sin embargo, si solo está presente un patrón, los patrones primario y secundario reciben la misma designación.

En 2016 se introdujo un sistema de agrupación de grados de cinco niveles. Las puntuaciones de Gleason inferiores a 6 ya no se reconocen como malignas. Además, se ha establecido una distinción entre una puntuación de Gleason favorable de 7 con un patrón de grado predominante 3. El grupo de grado de Gleason más bajo es 1, representado por una

puntuación de Gleason de 3+3=6. Anteriormente, describir el grado de cáncer más bajo como “6” pudo haber llevado a algunos pacientes a preferir el tratamiento a la vigilancia.

Las puntuaciones de Gleason 3+4, 4+3, 8 y 9-10 ahora representan los grupos de grado 2 a 5. Esta clasificación de grado estratifica con mayor precisión a los pacientes en grupos pronósticos definidos, reduciendo potencialmente el riesgo de sobretratamiento en pacientes con grupo de grado 1. Si bien existe una correlación entre el grado tumoral de la biopsia con aguja y el encontrado en la pieza de prostatectomía, se identifica un grado más alto (es decir, menos diferenciado) en aproximadamente un tercio de los casos. La correlación es más fuerte para el patrón de Gleason primario, pero el patrón secundario también proporciona información predictiva útil, especialmente cuando se utiliza para crear la puntuación de Gleason (10).

La figura que sigue muestra, de manera representativa, la escala de puntuación de Gleason utilizada para clasificar los patrones histológicos del adenocarcinoma prostático.

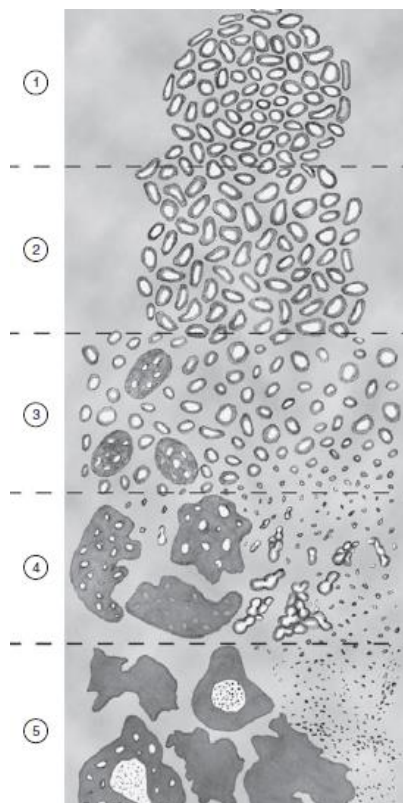


Ilustración N°5. Esquema del sistema de clasificación de Gleason modificado.

Fuente: Tepper JE, Foote RL, Michalski JM, Gunderson LL, editors. Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.

Pronóstico y factores predictivos en cáncer de próstata

Criterios de valoración patológicos

La eficacia terapéutica de la radioterapia (RT) y la prostatectomía radical (PR) depende de la determinación precisa de la carga tumoral y del riesgo de enfermedad subclínica. A pesar de la impresión clínica de que la enfermedad está confinada a la glándula prostática, es frecuente encontrar, en el momento del diagnóstico, una extensión tumoral oculta a través de la cápsula prostática o la afectación de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos regionales. En comparación con la estadificación quirúrgico-patológica, la estadificación clínica del cáncer de próstata con frecuencia subestima la extensión de la enfermedad, y muchos pacientes presentan un estadio superior tras la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica.

Entre los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad confinada a la próstata, se observa que una proporción variable de pacientes presenta extensión extracapsular, afectación de vesículas seminales o ganglios linfáticos en el momento de la prostatectomía, y la probabilidad de estos hallazgos se correlaciona con características pretratamiento como la categoría T, el grado de Gleason y el nivel de PSA (10).

Extensión Extraprostática

La extensión extraprostática es una característica patológica asociada a un peor pronóstico tras la prostatectomía radical la cual se asocia al riesgo de fracaso clínico (10).

Varios factores tumorales previos al tratamiento se asocian a la extensión extraprostática (EEP), entre ellos: el estadio clínico del tumor, el valor del PSA sérico previo al tratamiento, el grado tumoral en la biopsia prostática, la densidad microvascular (es decir, la neovascularización) y el porcentaje de tejido canceroso en la biopsia. Si bien cualquiera de estos factores puede utilizarse individualmente para estimar la probabilidad de EEP, la precisión de dichas estimaciones mejora al combinar los factores que contribuyen de forma independiente al modelo predictivo.

En la era del PSA, Partin et al., (17) fueron de los primeros en utilizar el análisis estadístico multivariante para identificar variables preterapéuticas asociadas con la extensión extraprostática en pacientes sometidos a prostatectomía radical y demostraron que el estadio clínico del tumor, la puntuación de Gleason de la biopsia diagnóstica y el nivel sérico de PSA

se correlacionan de forma independiente con este hallazgo. La combinación de estos factores se utilizó para desarrollar estimaciones de probabilidad, que se presentaron como un nomograma y posteriormente se incorporaron a las guías de práctica clínica para el manejo de pacientes.

Invasión de vesículas seminales

La invasión de vesículas seminales es un hallazgo patológico asociado con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad. El impacto pronóstico adverso de la IVS solo es superado por las metástasis en ganglios linfáticos (10).

Aunque el nivel de PSA sérico se ha considerado el mejor predictor individual, Partin et al., (17). observaron que el estadio clínico del tumor y la puntuación de Gleason contribuían a la estimación del riesgo de invasión vascular seminal (IVS), al igual que en la EEP, y por ello fueron de los primeros en combinar estos factores para desarrollar nomogramas para uso clínico.

Afectación ganglionar

La categoría T clínica, el grado tumoral en la biopsia prostática y el nivel de PSA sérico también se asocian con la afectación ganglionar pélvica, y una combinación de estos factores puede utilizarse para predecir la probabilidad de afectación ganglionar pélvica en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata clínicamente localizado.

La diseminación tumoral a los ganglios linfáticos regionales se asocia con un pronóstico particularmente desfavorable tras el tratamiento radioterapéutico o quirúrgico (10).

Márgenes quirúrgicos positivos

La presencia de un margen quirúrgico positivo aumenta la probabilidad de recidiva bioquímica, recidiva local y la necesidad de terapias de rescate. Cuando se combina con factores de riesgo, como una puntuación de Gleason alta o un PSA inicial elevado, la presencia de márgenes positivos es más predictiva de fracaso clínico (10).

Grado tumoral

Tepper et al., (10) mencionan en su libro diversos estudios que han demostrado consistentemente que los pacientes con un tumor poco diferenciado (es decir, grado 4-5 o puntuación de Gleason ≥ 7) tienen un mayor riesgo de progresión metastásica de la

enfermedad y una menor supervivencia global (SG) y supervivencia específica de la enfermedad.

Estudios sugieren que pacientes con una puntuación de Gleason de 7, un componente primario de grado 4 de Gleason (4+3) se ha asociado con una mayor tasa de progresión metastásica, bioquímica y clínica que un componente primario de grado 3 de Gleason (3+4) tanto en series quirúrgicas como de radioterapia, de manera tal que los patrones de adenocarcinoma de alto grado (Gleason grados 4 o 5) se asocian francamente a un peor pronóstico.

Criterios de valoración clínica

Factores relacionados con el paciente

La edad del paciente se ha identificado como un factor pronóstico en series más antiguas de pacientes tratados con cirugía, radioterapia o manejo expectante (10), al igual que la presencia de afecciones médicas coexistentes (p. ej., cardiopatía isquémica) en un paciente con cáncer de próstata puede tener un impacto significativo en las decisiones de tratamiento.

Existen disparidades raciales y étnicas en el pronóstico de los pacientes tras el diagnóstico y el tratamiento de muchos tipos de cáncer, incluido el cáncer de próstata. Los afroamericanos tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados con cáncer de próstata en estadio avanzado y de mayor grado que los blancos o las minorías no afroamericanas. La tasa de supervivencia de los hombres afroamericanos es inferior a la de los hombres blancos no hispanos con cáncer de próstata localizado.

Las razones de estas disparidades no están claras y pueden estar relacionadas con variaciones en la genética, la nutrición, el nivel socioeconómico, los procedimientos de estadificación clínica y quirúrgica aplicados a diferentes razas, el acceso a la atención médica o diferencias inherentes en la biología del cáncer.

Categoría tumoral (T)

La extensión anatómica del cáncer de próstata es un factor importante relacionado con el tumor que predice el pronóstico del paciente. Los estudios demuestran consistentemente la asociación de la categoría del tumor primario con varios desenlaces en pacientes con enfermedad localizada. Considerado parámetro importante en la herramienta pronóstica Partin antes mencionada.

Antígeno prostático específico

Numerosa literatura atestigua la importancia del nivel de antígeno prostático específico (PSA) sérico previo al tratamiento como predictor independiente y altamente significativo del resultado terapéutico. En general, el nivel de PSA previo al tratamiento es una medida del volumen tumoral, aunque también se debe considerar la contribución relativa del PSA del tejido prostático normal y el hecho de que algunos tumores, especialmente los poco diferenciados, pueden no producir PSA proporcional a la carga tumoral.

El tiempo de duplicación del PSA (PSADT) es una herramienta útil para estimar el pronóstico y orientar las decisiones de tratamiento. Este es un parámetro clínico que mide cuán rápido aumenta el nivel del antígeno prostático específico (PSA) en la sangre con el tiempo y es un indicador de la velocidad de crecimiento del cáncer de próstata y, por tanto, de su agresividad biológica (18).

Clasificación y sistemas de estadificación en cáncer de próstata

El objetivo de un sistema de clasificación tumoral es agrupar a pacientes con un pronóstico clínico similar. Esto permite analizar el pronóstico con los pacientes, diseñar ensayos clínicos en poblaciones relativamente homogéneas, comparar datos clínicos y patológicos obtenidos en diferentes hospitales del mundo y elaborar recomendaciones para el tratamiento de estas poblaciones de pacientes.

Sistema de estadificación de cáncer de próstata

El estadiaje del cáncer de próstata tiene como objetivo determinar la extensión anatómica de la enfermedad, es decir, si el tumor está confinado a la glándula, se ha diseminado localmente o presenta metástasis. Este proceso es esencial para definir el pronóstico, planificar el tratamiento y comparar resultados entre estudios clínicos.

El sistema más utilizado internacionalmente es el TNM, desarrollado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC). La versión más reciente (8.^a edición, AJCC 2017) sigue siendo la referencia clínica en la mayoría de los centros.

Se muestra a continuación la estadificación TNM para cáncer de próstata.

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Sistema de estadificación TNM para el cáncer de próstata (8.ª ed., 2017)

Tabla 1. Definiciones de T, N y M

T clínico (cT)

T	Tumor primario
TX	Tumor primario no evaluable
T0	Sin indicios de tumor primario
T1	Tumor clínicamente imperceptible que no es palpable
T1a	Resultado histológico incidental de tumor en el 5 % o menos del tejido reseado
T1b	Resultado histológico incidental de tumor en más del 5 % del tejido reseado
T1c	Tumor identificado en uno o ambos lados mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable
T2	Tumor palpable y confinado dentro de la próstata
T2a	Tumor que compromete a la mitad de un lado o menos
T2b	Tumor que compromete a más de la mitad de un lado, pero no a ambos lados
T2c	Tumor que compromete a ambos lados
T3	Tumor extraprostático que no está fijo ni invade estructuras adyacentes
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral)
T3b	Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica

T patológico (pT)

T	Tumor primario
T2	Confinado al órgano
T3	Extensión extraprostática
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral) o invasión microscópica del cuello de la vejiga
T3b	Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica

Nota: No existe una clasificación de T1 patológico.
Nota: Los márgenes quirúrgicos positivos deberán indicarse con un descriptor R1, que indica enfermedad microscópica residual.

N	Ganglios linfáticos regionales
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0	Sin ganglios linfáticos regionales positivos
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

M	Metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
M1b	Hueso(s)
M1c	Otra(s) zona(s) con o sin enfermedad ósea

Nota: Cuando existe más de una zona con metástasis, se emplea la categoría más avanzada. M1c es la más avanzada.

Tabla N°2. Estratificación cáncer de próstata.

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. Versión 1.2025, December 4, 2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024.

Grupos de grado ISUP basados en el score Gleason

La International Society of Urological Pathology (ISUP) define el grado histológico o agresividad microscópica del cáncer de próstata en función del patrón histológico observado en la biopsia prostática, basado en el sistema de Gleason. Este grado refleja la diferenciación celular y el comportamiento biológico del tumor, proporcionando información sobre su potencial de crecimiento y diseminación. La clasificación en cinco grupos de grado (ISUP 1–5) (ver tabla N°3) permite una estratificación más precisa que el sistema de Gleason original, incorporando las sutilezas de la arquitectura tumoral y mejorando la predicción del pronóstico clínico. Su principal utilidad radica en orientar la toma de decisiones terapéuticas, evaluar el riesgo de progresión y recurrencia, y estandarizar los informes histopatológicos entre distintos centros y estudios (20) (21).

Score de Gleason	Grado ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4)	4
9-10 (4+5 o 5+4 o 5+5)	5

Tabla N°3. Sistema de clasificación (grupo) de la Sociedad Internacional de Patología Urológica de 2014.

Fuente: Cornford P et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):148-63. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.

Grupos de riesgo según NCCN

Las guías de la NCCN por muchos años ha incorporado esquemas de estratificación de riesgo utilizando el estadio clínico tumoral, el PSA, y el tacto rectal (19). Esta clasificación mide el riesgo de progresión o recurrencia del cáncer de próstata basado en los parámetros antes mencionados aplicados en la evaluación clínica inicial del paciente antes de brindar tratamiento. Su utilidad se basa en estratificar el riesgo para decidir el manejo terapéutico.

Se establecen número cinco categorías o grupos de riesgo, mencionado en la tabla a continuación.

Grupo Riesgo	Hallazgos clínicos / patológicos		
Bajo Riesgo	Tiene todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - cT1 – cT2a - Grupo 1 - APE \leq 10 ng/ml 		
Riesgo Intermedio	Tiene todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Sin características de alto o muy alto riesgo - Tiene uno o más de los factores de riesgo intermedio: 	Intermedio favorable	Tiene todo lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> - 1 RI - Grupo 1 o 2 - Menor o igual al 50% de cores positivos en la biopsia (por ejemplo, menor o igual a 6 e 12 cores).
	cT2b – cT2c Grupo 2 o 3 APE 10 – 20 ng/ml	Intermedio desfavorable	Tiene uno o más de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> - 2 o 3 RI - Grupo 3 - Mayor o igual al 50% de cores positivos en la biopsia (por ejemplo, mayor o igual a 6 e 12 cores).
Alto Riesgo	Tiene 1 o más de los factores de alto riesgo, pero no cumple criterios de muy alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> - cT3 – cT4 - Grupo 4 o 5 - APE \geq 20 ng/ml 		
Muy alto riesgo	Tiene al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - cT3 – cT4 - Grupo 4 o 5 APE \geq 40 ng/ml		

Tabla N°4. Estratificación inicial de riesgo según NCCN.

Fuente: *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. Versión 1.2025, December 4, 2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024.*

Tomando en consideración lo anterior, es importante tomar en consideración que, aunque ambos sistemas (grupos ISUP y grupos de riesgo de la NCCN), se correlacionan en la medida en que el grado histológico ISUP se utiliza como uno de los principales criterios para la estratificación de riesgo de la NCCN, no son equivalentes, ya que cada uno cumple funciones distintas. El sistema de la NCCN integra información clínica —como el nivel de PSA y el estadio clínico T— junto con los hallazgos histopatológicos, para generar una clasificación pronóstica global que permite orientar la elección del tratamiento y el seguimiento. En cambio, los grupos de grado ISUP se centran exclusivamente en la evaluación microscópica del tumor, describiendo la arquitectura glandular y la diferenciación celular, y sirven como indicador directo de la agresividad biológica del cáncer.

Por ello, mientras el ISUP proporciona la base histopatológica objetiva, la NCCN lo utiliza como uno de varios parámetros para elaborar un perfil de riesgo integral, demostrando que la información histológica es necesaria pero no suficiente para la toma de decisiones clínicas completas. Esta distinción subraya la importancia de considerar tanto los hallazgos patológicos como los clínicos al diseñar estrategias de manejo individualizado para pacientes con cáncer de próstata.

Evaluación diagnóstica del cáncer de próstata

El diagnóstico del cáncer de próstata se basa en un abordaje escalonado que incluye la detección, la evaluación de riesgo, la imagen y la confirmación histológica. Primero se considera la medición del antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal (TR) como pruebas iniciales en sujetos con sospecha clínica o factores de riesgo.

Cornfort P et al. describe que aproximadamente el 18 % de los casos, el cáncer de próstata se detecta únicamente mediante un tacto rectal sospechoso, independientemente del nivel de PSA [156]. Un tacto rectal sospechoso en pacientes con un nivel de PSA ≤ 2 ng/mL tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 5-30 % (21). Por otra parte, el PSA es la prueba principal para el diagnóstico de cáncer de próstata debido a la subjetividad del TR. Aunque si bien el PSA es órgano específico no lo es únicamente positivo en cáncer de próstata, si no que el mismo pudiese estar elevado en hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatitis y otras afecciones no malignas.

Adicional a lo anterior, es importante tener en consideración que en aquellos pacientes donde que presente un PSA total en zona gris (PSA entre 4 – 10 ng/ml, pero sin hallazgos sospechosos en TR, sin antecedentes heredofamiliares (AHF) importantes), la densidad del PSA (PSAD) podría ayudar a diferenciar entre patología benigna vs patología maligna. Lo anterior calculándose de la siguiente manera:

$$\text{PSAD} = \frac{\text{PSA sérico total (ng/mL)}}{\text{Volumen prostático (mL)}}$$

Cabe mencionar que el para obtener el volumen prostático se obtiene mediante una ecografía transrectal (TRUS) o bien por medio de una resonancia magnética multiparamétrica (RMN), donde un valor de PSAD < 0.15 ng/mL/cm³ se asocia con enfermedad indolente y bajo riesgo de malignidad, mientras que un PSAD > 0.15 ng/mL/cm³ sugiere mayor riesgo y se recomienda realizar biopsia prostática (22).

Por último el diagnóstico de cáncer de próstata se basa en la histología. Cada sitio de biopsia debe informarse individualmente, incluyendo su ubicación (de acuerdo con el sitio de muestreo) y los hallazgos histopatológicos, que incluyen el tipo histológico y el grupo de grado ISUP 2019.

La invasión linfovascular (ILV), la extensión extracapsular y la afectación de los conductos eyaculadores/vesículas seminales deben notificarse, si se identifican, ya que aportan información pronóstica desfavorable. Las guías europeas de manejo de cáncer de próstata enumeran una lista recomendada de ítems a considerar en los reportes de biopsia por patología, la cual puede valorarse en la tabla N°5.

TIPO DE CARCINOMA
Grado de Gleason primario o secundario, por sitio de biopsia y grupo de grado global de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)
Porcentaje de grado 4 de Gleason global en biopsias con puntuación de Gleason 7
Presencia / ausencia de carcinoma cribriforme intraductal / invasivo
Presencia de proliferación intraductal atípica (AIP) en casos negativos para carcinoma cribriforme intraductal / invasivos
Número de cilindros (núcleos) de biopsia positivos para cáncer
Extensión de cáncer (en mm o porcentaje)

Para biopsia dirigidas por RMN (resonancia magnética nuclear) con múltiples cilindros, grupo de grado ISUP agregado por lesión
Para biopsias dirigidas por RMN negativas para carcinoma, patología benigna específica, por ejemplo, hiperplasia fibromuscular o inflamación granulomatosa
Si están presentes: ILV (invasión linfovascular), extensión extra prostática e afectación del conducto eyaculador o de la vesícula seminal.

Tabla N°5. Lista de ítems recomendada para el reporte de biopsias de próstata.

Fuente: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):148-63. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.

Técnicas de imagen diagnósticas y estadiaje de cáncer de próstata

Las guías americanas de la NCCN recomiendan estudios de imagen para aquellos pacientes sintomáticos y aquellos pacientes que se encuentren en los grupos de riesgo intermedio desfavorable, alto riesgo y muy alto riesgo, así como se muestra en la tabla N°6.

Dentro de los estudios de imagen se recomiendan los siguientes estudios:

- **Escaneo óseo con tecnecio 99:** Sigue siendo útil en regiones donde el PET/PSMA no está disponible; detecta metástasis óseas en estadios avanzados.
- **Tomografía computarizada de tórax-abdomen y pelvis:** La tomografía computarizada (TAC) es una herramienta diagnóstica ampliamente disponible y tradicionalmente utilizada en la estadificación del cáncer de próstata, especialmente para valorar la extensión ganglionar, visceral y pulmonar de la enfermedad. Aunque su papel ha sido parcialmente desplazado por técnicas más sensibles como el PET/CT con PSMA, sigue teniendo relevancia clínica en determinados escenarios según las guías internacionales vigentes como la EAU 2025 y la NCCN 2025.
- **Resonancia magnética (RMN) multiparamétrica:** El cáncer de próstata se manifiesta como áreas de baja intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2, restricción de la difusión y realce precoz e intenso en las imágenes de perfusión. La correlación con muestras de prostatectomía radical (PR) muestra que la resonancia magnética (RM) tiene buena sensibilidad para la detección y localización de cánceres de grado ISUP ≥ 2 , especialmente cuando su diámetro es mayor de 10 mm. La RM es menos sensible para identificar cáncer de próstata de grado ISUP 1. Identifica

menos del 30 % de los cánceres de grado ISUP 1 menores de 0,5 cc identificados en muestras de PR mediante análisis histopatológico (21).

- **Tomografía por emisión de positrones (PET) con PSMA:** La incorporación del PET/CT o PET/MRI con ligandos del antígeno de membrana específico prostático (PSMA) —como ^{68}Ga -PSMA-11 o ^{18}F -DCFPyL— ha revolucionado la estadificación del cáncer de próstata. Esta técnica permite detectar con gran sensibilidad y especificidad metástasis ganglionares y óseas incluso cuando el PSA es bajo (23).

Grupo de riesgo	Características clínicas/patológicas (Estadificación, EST-1)		Evaluación adicional ^{f,k}	Tratamiento inicial
Muy bajo ^h	Tiene todas las siguientes características: • cT1c • Grupo de grado 1 • APE <10 ng/ml • <3 fragmentos/cilindros tisulares positivos en la biopsia de próstata, ≤50 % de cáncer en cada fragmento/cilindro tisular • Densidad del APE <0,15 ng/ml/g		• Las pruebas de confirmación se pueden utilizar para evaluar la idoneidad del seguimiento activo (PROS-F, 2 de 5).	PROS-3
Bajo ^h	Tiene todas las siguientes características, pero no califica para riesgo muy bajo: • cT1-cT2a • Grupo de grado 1 • APE <10 ng/ml		• Las pruebas de confirmación se pueden utilizar para evaluar la idoneidad del seguimiento activo (PROS-F, 2 de 5).	PROS-4
Intermedio ^h	Intermedio favorable	Tiene todas las siguientes características: • 1 FRI • Grupo de grado 1 o 2 • <50 % de cilindros tisulares positivos en la biopsia (p. ej., <6 de 12 cilindros tisulares)	• Las pruebas de confirmación se pueden utilizar para evaluar la idoneidad del seguimiento activo (PROS-F, 2 de 5).	PROS-5
	Intermedio desfavorable	Tiene una o más de las siguientes características: • 2 o 3 FRI • Grupo de grado 3 • ≥50 % de cilindros tisulares positivos en la biopsia (p. ej., ≥6 de 12 cilindros tisulares)	• Diagnóstico por imágenes de tejidos blandos y considere la obtención de imágenes óseas. • Si se encuentran metástasis regionales o a distancia, consulte las secciones PROS-8 o PROS-13 .	PROS-6

Tabla N°6. Estratificación inicial de riesgo según NCCN y trabajo diagnóstico para enfermedad clínicamente localizada.

Fuente: *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. Versión 1.2025, December 4, 2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024.*

Papel de la radioterapia en el tratamiento de cáncer de próstata

Historia de la radioterapia en el cáncer de próstata

La radioterapia tiene sus orígenes a finales del siglo XIX, tras el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen (1895) y de la radiactividad natural por Henri Becquerel (1896). Poco después, Marie y Pierre Curie aislaron el radio, elemento que permitió los primeros tratamientos con radiación.

Durante las primeras décadas del siglo XX, se desarrollaron los equipos de rayos X superficiales y posteriormente las bombas de cobalto-60 (años 1950), que marcaron el inicio de la radioterapia moderna externa.

Los primeros reportes de la utilización de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata datan de principios del siglo XX y se limitan a la introducción de fuentes radioactivas a través de la uretra y recto como alternativa en el tratamiento paliativo en pacientes no operables (24). Cerca de la década de los 70s surge un verdadero interés por el uso de la braquiterapia (BQT) en el manejo de pacientes con cáncer de próstata cuando Willet Whitmore describió el implante abierto utilizando un radioisótopo de yodo 125 (I-125). El yodo 125 es encapsulado en cilindros miniaturas de titanio y se insertaban en la próstata sin la necesidad de ninguna prueba de imagen.

El tratamiento con radioterapia para el cáncer de próstata ha experimentado un desarrollo profundo durante las últimas décadas. Inicialmente, los tratamientos se basaban en técnicas bidimensionales de radiación externa, con campos amplios determinados por referencias óseas y con dosis limitadas debido al riesgo de toxicidad en tejidos sanos. Con el advenimiento de la planificación en 3 dimensiones gracias a la tomografía computarizada, se introdujo la radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), que permitió una mejor delimitación del volumen tumoral y una reducción de la dosis a órganos en riesgo como la vejiga y el recto. Posteriormente, la irrupción de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por imagen (IGRT) condujo a una escalación de dosis (mayor radiación al tumor) con menor toxicidad, mejorando los resultados bioquímicos sin comprometer la seguridad del paciente (25).

En paralelo, las técnicas de braquiterapia (ya sea de baja tasa o alta tasa) comenzaron a usarse, evolucionando desde los implantes de radio-radioactivos tempranos como se mencionó previamente (radium, oro radioactivo) a semillas de I-125, y combinaciones de braquiterapia con radioterapia externa para lograr un “boost” de dosis localizada.

Más recientemente, modalidades como la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) o terapias de haz de partículas (como protonterapia) han ampliado el arsenal terapéutico, proporcionando tratamientos más cortos, precisos y con mínimos efectos adversos en algunos contextos.

En conjunto, esta evolución tecnológica ha permitido que la radioterapia sea una opción curativa efectiva en el cáncer localizado de próstata, con niveles de control oncológico comparables a la cirugía en muchas situaciones, y con mejora progresiva en la calidad de vida y los perfiles de toxicidad (25). Ver ilustración N°6.

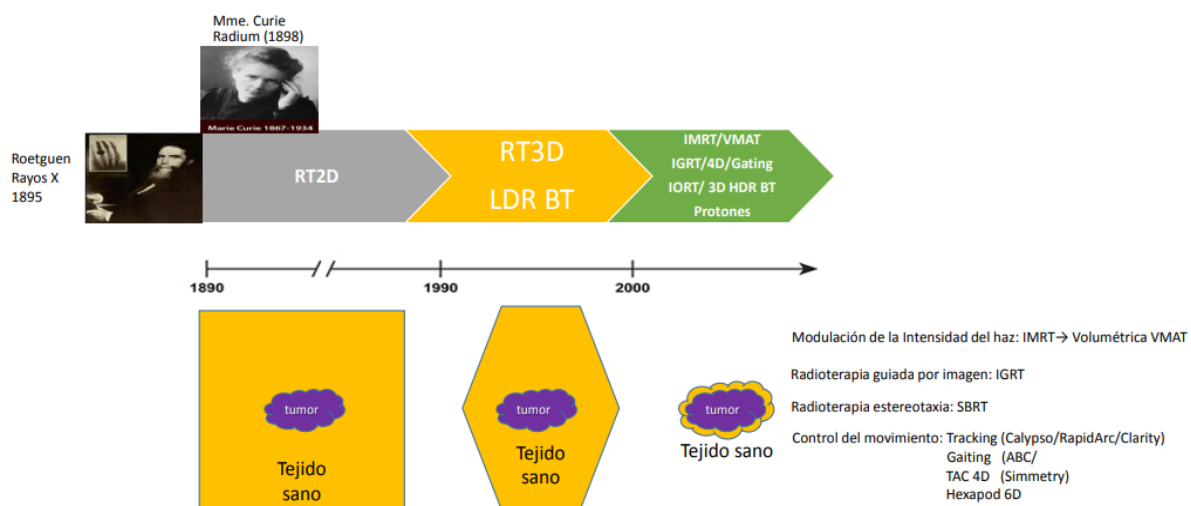


Ilustración N°6. Desarrollo tecnológico (planificación 3-4D, conformación y liberación de energía ultrarrápida).

Fuente: Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).

Indicaciones de radioterapia en cáncer de próstata

La radioterapia, tanto en su modalidad de radioterapia externa como de braquiterapia, constituye una pieza fundamental en el manejo curativo de los tumores prostáticos localizados, independientemente del grupo de riesgo, tal como se muestra en la Tabla N°7 (26).

A continuación, se presenta un resumen de las recomendaciones establecidas por las guías clínicas en relación con el tratamiento radioterápico según el grupo de riesgo.

Cáncer de próstata de bajo riesgo

Los tratamientos del cáncer de próstata localizado sin factores de riesgo de mal pronóstico se caracterizan por una gran eficacia (control de cifras de PSA > 90%) sea cual sea el tratamiento local (PR, RTE o BQ) con cifras de mortalidad específica por cáncer de próstata del 1% tras una mediana de seguimiento de 10 años (27). Por tanto, cualquier tratamiento local es considerado como estándar en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Tabla N°8.

El ensayo Protect (28) primer y único ensayo fase III, randomizado, que compara directamente la prostatectomía radical, radioterapia externa (RTE) y vigilancia activa en

pacientes de riesgo bajo y seleccionados de riesgo intermedio. No hubo diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre PR y RTE, ni en eficacia ni en calidad de vida. Si bien no hay estudios comparativos entre la BQT y la RTE o PR todas las evidencias apuntan a que la braquiterapia LDR en monoterapia es tan efectiva como la RTE o la PR en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo tal y como se observó en una revisión exhaustiva realizada por The Prostate Cancer Results Study Group (PCRS) concluyendo que la braquiterapia en monoterapia ofrece tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica similares a RTE y PR.

	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
NCCN	- RTE (altamente conformada + IGRT) - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) +/- HT corta +/- BT - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) + HT larga. - RTE + BQT +/- HT larga
EAU	- RTE (IMRT) - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT corta. Si no HT, escalar dosis. - RTE +/- BQ - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT larga - RTE + BQT (LDR o HDR) + HT larga.
AUA	- RT	- RT + HT - RT sin HT (recomendación débil en favorable)	- RTE (alta dosis) + HT

Tabla N°7. Resumen indicaciones de Radioterapia externa y braquiterapia.

Según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association of Urology (EAU) y American Urological Association (AUA) (4-6) en cáncer de próstata de bajo riesgo, intermedio y alto. RTE: Radioterapia externa. BT: braquiterapia, BT-LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis, BQHDR: Braquiterapia de alta tasa de dosis, HT: hormonoterapia. *Fuente: Linares Mesa et al. Indicaciones y toxicidad de la radioterapia en cáncer de próstata. Controversia frente a cirugía. NPunto – Revista para profesionales de la salud. 2021 Ene; IV(34):45-72. doi:10.54212/27068048.v10i1.132.*

	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- Fraccionamiento convencional + IGRT - Hipofraccionamiento - SBRT	- LDR monoterapia - HDR monoterapia	PR +/- linfadenectomía si probabilidad de afectación ganglionar \geq 2%	- PSA c/6m - TR c/12m - Repetir biopsia no antes de 6 meses o \uparrow PSA. - Progresión: G4+3 al repetir biopsia, TC importante en la biopsia.
EAU	IMRT sin HT	LDR monoterapia: - IPSS \leq 12 y - \leq 50% de biopsias +	- Jóvenes + T1a y que aceptan las complicaciones del tratamiento. - Estándar en T2a	- cT1c-cT2a - PSA < 10ng/ml - Gleason \leq 6 - % tumoral en cada biopsia <50% - Pacientes que no aceptan tratamiento por las complicaciones
AUA	IMRT, SBRT	LDR monoterapia HDR monoterapia	Si, indicado	Si, indicado.

Tabla N°8. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo.

Definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA. Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, LDR: baja tasa de dosis, HDR: alta tasa de dosis, PR: prostatectomía radical, TR: tacto rectal. *Fuente: Linares Mesa et al. Indicaciones y toxicidad de la radioterapia en cáncer de próstata. Controversia frente a cirugía. NPunto – Revista para profesionales de la salud. 2021 Ene; IV(34):45-72. doi:10.54212/27068048.v10i1.132.*

Cáncer de próstata de riesgo intermedio

En el cáncer de próstata de riesgo intermedio, la radioterapia constituye una modalidad de tratamiento consolidada, utilizada sola o en combinación con terapia hormonal según las características del paciente.

Esencialmente los mismos abordajes terapéuticos (PR, RTE, BQ, VA) del grupo de bajo riesgo son aplicables a este subgrupo de pacientes si bien hay que hacer algunas consideraciones específicas en relación tanto a la braquiterapia como a la vigilancia activa.

En el ensayo Protec se incluyeron pacientes seleccionados de riesgo intermedio. Por ello tanto la PR como la RTE como la vigilancia activa son opciones igualmente válidas, si

bien en el caso de la vigilancia activa se limita a pacientes seleccionados siendo ya una opción en algunas guías como la AUA en algunos pacientes de riesgo intermedio favorable (26) (28).

La monoterapia con braquiterapia LDR también es una opción para pacientes seleccionados con tumores localizados de riesgo intermedio (aquellos con un solo factor de riesgo, enfermedad confinada a pocos cilindros en la biopsia prostática y PSA < 15 ng/ml) ofreciendo tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica del 78% tras 12 años de seguimiento (29). La braquiterapia (tanto LDR como HDR) también ha sido usada en combinación con RTE en pacientes con cáncer de próstata con dos o más factores de riesgo intermedio en un intento de reproducir los resultados de la escalada de dosis con radioterapia externa que ha demostrado un incremento en la tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica. Las tasas de control bioquímico tras diez años de seguimiento de esta estrategia oscilan entre el 80 y el 87% (30).




	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- IMRT + IGRT +/- HT 4-6 meses; neo/conco/adyuvante - Hipofraccionamiento moderado alternativa	- BT Boost + IMRT - BT exclusiva en casos favorables	- PR +/- linfadenectomía si probabilidad de afectación ganglionar \geq 2% - Si F. adversos (márgenes+, invasión vvss, extensión extracapsular o PSA detectable): RT u observación - Si N+: HT +/- RT pélvica u observación	
EAU	IMRT + HT (4-6 meses)	- IMRT + BT boost - BT exclusiva en caso favorables	- Estándar en pacientes que aceptan las complicaciones de tratamiento - Linfadenectomía extendida si riesgo de afectación linfática >5%	Pacientes seleccionados
AUA	IMRT con IGRT +/- HT 6 meses		Con la PR hay disminución del riesgo de recurrencia, de muerte por cáncer y mejora la supervivencia comparada con la conducta expectante.	

Tabla N°9. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio.

Definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA. Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, BT: Braquiterapia, HT: Hormonoterapia, PR: prostatectomía radical. Fuente: Linares Mesa et al. *Indicaciones y toxicidad de la radioterapia en cáncer de próstata. Controversia frente a cirugía.*

*NPunto – Revista para profesionales de la salud. 2021 Ene; IV(34):45-72.
doi:10.54212/27068048.v10i1.132*

Cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo

La radioterapia ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo. Las guías más recientes de la NCCN 2026 detallan que en cerca de 4 estudios realizados la combinación de ADT y RTE muestra un incremento de la supervivencia general comparado con solo la RTE. Por otra parte, describe la irradiación nodal profiláctica en este subgrupo de pacientes tal como fue mostrado en el estudio POP-RT un estudio fase III que muestra que la RT pélvica puede aumentar la supervivencia libre de falla bioquímica (SLFB) así como la SLE (supervivencia libre de enfermedad) (31).

La PR se sigue considerando una opción de tratamiento viable para el paciente siempre y cuando sea factible, no recomendado en pacientes comórbidos debido al alto riesgo quirúrgico. Sin embargo, algunos estudios observacionales y metaanálisis sugieren un aumento discreto o resultados similares en cuanto a supervivencia específica por cáncer en pacientes con cáncer de próstata, no siendo así en cuanto al impacto en la calidad de vida de los pacientes ya que la cirugía ha demostrado mayores efectos secundarios como lo son la incontinencia urinaria y la disfunción sexual. En la figura N°2 puede observarse el esquema de tratamiento para este subgrupo de pacientes detallado en las guías de la NCCN 2026.

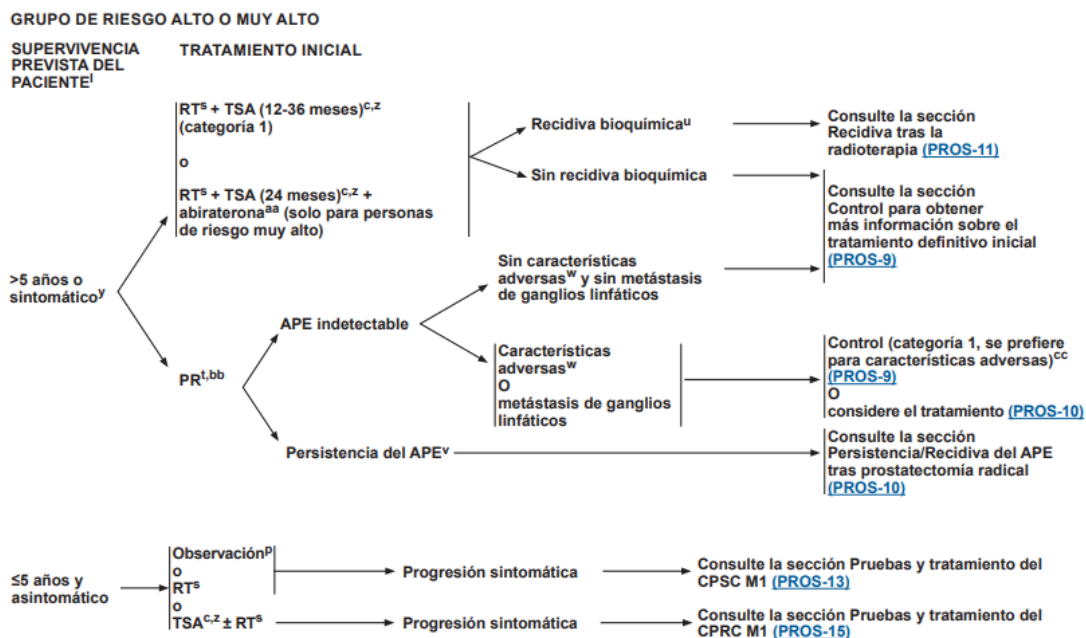


Ilustración N°7. Diagrama de manejo en el paciente con cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo.

Fuente: NCCN Prostate Cancer Panel. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) — Prostate Cancer, Version 3.2026.

Tratamiento post prostatectomía radical

Muchos pacientes logran ser curados tras una PR luego de un diagnóstico de cáncer de próstata. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar factores de riesgo adversos, ganglios positivos o persistencia o recurrencia de la enfermedad en quienes hace necesaria la irradiación posterior a la cirugía, ya que de manera adyuvante debido a factores de riesgo (considerando márgenes positivos, invasión de vesículas seminales, extensión extracapsular) o bien para rescate luego de una persistencia o recaída de la enfermedad.

La NCCN 2026 describe un mayor riesgo de persistencia y de niveles de PSA elevados luego del hallazgo patológico de márgenes positivos. Por otra parte, se describe en las mismas guías la importancia de monitorear los niveles de PSA luego de la cirugía, ya que incluso valores por arriba de PSA de 0.1 ng/ml pueden ser considerados a RTE de rescate (32).

Los estudios clínicos que han brindado la evidencia fuerte en relación a esta recomendación son el RADICALS-RT, GETUG-AFU, TROG 08.03 (RAVES), los cuales demostraron que la radioterapia diferida o de rescate temprano no es inferior a la radioterapia

adyuvante en términos de control bioquímico, al mismo tiempo que reduce la toxicidad y evita un tratamiento innecesario en una proporción significativa de pacientes.

Hipofraccionamiento en cáncer de próstata: fundamentos y evidencia clínica.

Radiobiología del hipofraccionamiento

La radioterapia fraccionada administra una dosis total de radiación a un volumen objetivo mediante una serie de dosis más pequeñas, denominadas fracciones. El fraccionamiento convencional consiste en una fracción diaria, de lunes a viernes, con dosis de 1,8 a 2 Gy por fracción. La elección de 2 Gy se desarrolló empíricamente a principios del siglo XX, basándose en la intensidad de las reacciones cutáneas tempranas y en las tasas de control local observadas en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y de cérvix uterino (33).

El hipofraccionamiento implica la administración de dosis mayores a 2 Gy por fracción, sin exceder generalmente los 5 Gy; dosis superiores a este límite se consideran ultrahipofraccionamiento.

El efecto biológico de la radioterapia se produce principalmente por daño al ADN, que puede afectar tanto las dos cadenas (daño directo) como una sola cadena mediante radicales libres (daño indirecto). Estos efectos están caracterizados por el índice alfa/beta (α/β), el cual orienta la elección del esquema de fraccionamiento de acuerdo con las características radiobiológicas del tumor. Para el cáncer de próstata, estudios publicados desde 1990 han estimado un α/β bajo, aproximadamente 1,5 Gy (intervalos 0,8–2,2 Gy) (34). En este contexto, se ha planteado que los tumores con α/β bajos podrían responder mejor a incrementos en la dosis por fracción y a una reducción en el número total de fracciones de radioterapia.

Las recomendaciones actuales sobre el uso de hipofraccionamiento moderado (2,4–3,4 Gy por fracción) como nuevo estándar para el tratamiento del cáncer de próstata localizado se basan principalmente en tres ensayos aleatorizados de no inferioridad que compararon este esquema con el fraccionamiento convencional (1,8–2 Gy por fracción). Estos estudios reportaron resultados a cinco años en términos de supervivencia libre de recaída bioquímica, supervivencia libre de recaída clínica y toxicidad tanto aguda como tardía. Los autores concluyeron que el hipofraccionamiento moderado no es inferior al

tratamiento convencional y que no se observaron diferencias significativas en los efectos adversos, sentando así las bases para la presente investigación.

En este marco de evidencia robusta, en 2018 las principales sociedades oncológicas (la Sociedad Americana de Radio-oncología (ASTRO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Asociación Urológica Americana (AUA)) publicaron una guía basada en evidencia sobre hipofraccionamiento moderado y radiocirugía para hombres con cáncer de próstata localizado (34).

Los ensayos de radioterapia hipofraccionada suelen evaluar tres resultados clínicos principales: toxicidad aguda, toxicidad tardía y control tumoral. Para que un esquema hipofraccionado sea considerado un nuevo estándar de atención, los resultados en estos tres dominios deben ser aceptables (33).

Biológicamente, la toxicidad aguda ocurre en tejidos con alta proliferación celular, como el epitelio intestinal, donde la radiación inhibe el reemplazo de células funcionales. Durante tratamientos prolongados, la repoblación celular puede atenuar la toxicidad aguda. Asimismo, el volumen de tejido normal irradiado es un predictor importante de la gravedad de los efectos adversos tempranos.

En cuanto a la toxicidad tardía, que a menudo limita la dosis administrada, los tejidos afectados presentan un α/β más bajo que en la toxicidad aguda, y de manera similar, el volumen de tejido irradiado influye en su gravedad. Además, los esquemas hipofraccionados suelen emplearse en pacientes adultos mayores, cuyas comorbilidades pueden afectar la tolerancia al tratamiento y la aparición de toxicidades.

Los estudios fase III en relación al hipofraccionamiento y ultrahipofraccionamiento con sus principales outcomes son presentados en la siguiente tabla:

NOMBRE DE ESTUDIO	BRAZOS	OBJETIVO PRINCIPAL / SECUNDARIO	NOTAS IMPORTANTES
CHHiP trial (2016) Contempla: Cáncer de próstata estadio localizado	74 Gy en 37 fracciones vs 60 Gy en 20 fracciones vs 57 Gy en 19 fracciones.	SLR fue de 88.3% vs 90.6% vs 85.9% El brazo de 60 Gy fue considerado no inferior al estándar de 74 Gy, sin embargo, para el brazo de	Toxicidad gastrointestinal aguda \geq grado 2: - 74 Gy: ~ 25 % - 60 Gy: ~ 38 %

		57 Gy no se pudo demostrar no inferioridad (HR 1.20, 90% CI 0.99–1.46).	<p>Toxicidad tardía (5-años, efectos GI y GU \geq grado 2, según escala RTOG):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intestino <ul style="list-style-type: none"> o 74 Gy: 13.7 % o 60 Gy: 11.9 % - Vejiga: <ul style="list-style-type: none"> o 74 Gy: 9.1 % o 60 Gy: 11.7 % <p>Se brindo hormonoterapia de 3-6 meses</p> <p>Los resultados a 5 años confirman que, en términos de toxicidad y calidad de vida, el hipofraccionamiento es comparable al esquema tradicional</p>
PROFIT trial (2017) Contempla: Pacientes de riesgo intermedio	78 Gy en 39 fracciones vs 60 en 20 fracciones	Seguimiento a 5 años: SLPB 85% en ambos brazos, donde 60 Gy no fue inferior a 78 Gy	ADT no fue permitido. No hubo diferencias en relación a toxicidad tardía mayor a grado 3 a nivel GI no GU.
HYPRO-RT-PC (2019) Contempla: Pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo	78 Gy en 19 fracciones vs SBRT (42.5 en 7 fracciones)	A los 5 años se demostró supervivencia libre de falla del 84% en ambos subgrupos, de manera que SBRT es no inferior a la RTE.	Se permitió ADT según el riesgo. Toxicidad GU \geq 2 de alto grado con SBRT al año (6 % frente al 2 %). Los pacientes informaron que la calidad de vida aguda fue peor, pero la calidad de vida a largo plazo fue similar.

HYDRA metaanálisis (7 ensayos fase III)	Metaanálisis de Radioterapia hipofraccionada vs radioterapia fraccionada convencional.	Hipofraccionamiento no inferior a normofraccionamiento, no se observó incremento de la toxicidad tardía genitourinaria ni gastrointestinal.	
PACE-B (2022) Contempla: Pacientes de bajo y riesgo intermedio	78 Gy en 39 fracciones o 62 Gy en 30 fracciones vs SBRT 40 Gy en 5 fracciones	A los 2 años, el grado de RTOG ≥ 2 GU (3 % frente al 2 %) y la toxicidad gastrointestinal (2 % frente al 3 %) fueron similares para la SBRT y la RT estándar, respectivamente.	No se administró ADT para mantener la pureza del estudio. Peor toxicidad GU de grado ≥ 2 según CTCAE con SBRT (12 % frente al 7 %).
RTOG 0415 (Actualización 2024)	73.8 Gy/41 fx vs 70 Gy/28 fx	Estudio de no inferioridad. SLE a los 12 años con el hipofraccionamiento fue de 61.8% vs 56.1% con el fraccionamiento convencional.	No diferencia en toxicidad mayor o igual a grado 3 en ambos brazos.

Tabla N°10. Eficacia y toxicidad reportada en estudios de hipofraccionamiento e hipofraccionamiento extremo.

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios principales. (35)(36)(37)(38).

Cabe mencionar, que los estudios previamente descritos, no incluyen irradiación profiláctica de región ganglionar, sin embargo, se mencionan a continuación los estudios fase II y únicamente un estudio fase III, que incluyen irradiación pélvica en el subgrupo de hipofraccionamiento.

NOMBRE DE ESTUDIO	BRAZOS	OBJETIVO PRINCIPAL / SECUNDARIO	NOTAS IMPORTANTES
Ferreira et al. 2017 Fase II	187 pacientes -Brazo 4 (60 Gy en 20 fracciones (47 Gy a la pelvis) -Brazo 5: 60 Gy en 25 fracciones) -Boost a ganglio sospechoso: 4 Gy.	Objetivo del estudio fue determinar máxima dosis tolerable y el perfil de toxicidad brindando radioterapia a próstata y región pélvica.	NO hay un brazo de fraccionamiento convencional comparador. Brazo único de escalada de dosis.
Faria S. et al. 2020 Fase II	105 pacientes Dosis: 60 Gy en 20 fracciones (44 Gy a la pelvis)	Supervivencia a largo plazo SO a los 5 años fue del 91%, y a los 7 años del 85%	Control bioquímico favorable a mediano / largo plazo. Toxicidad GI aguda ≥ 2: 17,2% Toxicidad GU aguda ≥ 2: 15,3% Toxicidad GI crónica ≥ 2: 6,7% Toxicidad GU crónica ≥ 2: 9,5%
Moll M. et al. 2024.	106 pacientes Dosis: 60 Gy en 20 fracciones (46 Gy a la pelvis) vs 78 en 39 fracciones.	Comparar toxicidad de radioterapia a próstata + pelvis con normo e hipofraccionamiento.	Toxicidad GI aguda ≥ 2: 46,7% (Grado 2) 0% (Mayor o igual a grado 3) Toxicidad GU aguda ≥ 2: 20,0% (Grado 2) 0% (Mayor o igual a grado 3) Toxicidad GI crónica ≥ 2: 7% (Grado 2) 2% (Mayor o igual a grado 3) Toxicidad GU crónica ≥ 2: 11% (Grado 2) 0% (Mayor o igual a grado 3)
PCS – 5 (2024) Fase III	Pacientes de alto riesgo	Objetivo principal fue valorar la toxicidad	Ambos esquemas demostraron perfiles de toxicidad

	76 Gy/38 fx vs 68 Gy/25 fx (Fraccionamiento incluye irradiación a nódulos pélvicos (46 en 23 fx en normo y 45 en 25 en hipofraccionamiento)	A los 5 años la supervivencia general fue de 90.3% vs 89.7%.	aceptables y comparables. No diferencias substanciales en toxicidades.
--	--	--	--

Tabla N°11. Eficacia y toxicidad reportada en estudios de hipofraccionamiento con inclusión de irradiación pélvica en el campo de tratamiento.

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios principales. (63)(64)(65) (66).

Fisiopatología de la toxicidad inducida por radioterapia

Como se mencionó en el apartado anterior, los efectos biológicos de la radiación dependen fundamentalmente de dos mecanismos principales: uno inmediato, derivado del daño directo al ADN, y otro tardío, asociado con la respuesta inflamatoria y fibrogénica en el tejido irradiado.

El daño al ADN puede producirse de manera directa, generando roturas de doble cadena que conducen a la muerte celular inmediata, o de forma indirecta, a través de la producción de radicales libres generados por la radiolisis del agua intracelular, los cuales dañan moléculas esenciales y contribuyen a la muerte celular y a alteraciones funcionales del tejido.

Estos mecanismos biológicos subyacen a la fisiopatología de los efectos de la radiación, que se manifiestan tanto a nivel celular como tisular. A continuación, se presenta una descripción concisa de cómo se originan y se desarrollan los efectos inducidos por la radiación, incluyendo sus consecuencias tempranas y tardías principalmente a nivel intestinal y vesical.

Alteraciones intestinales inducidas por la radiación

En estudios histológicos de intestino irradiado se ha observado una infiltración y acumulación de leucocitos en el intersticio induciendo a un proceso de inflamación continuo (39). La fase aguda muestra muerte celular e impide la regeneración adecuada del epitelio.

Además de la apoptosis y necrosis existe ulceración, desaparece la mucina, células atípicas, y ausencia de mitosis lo cual lo diferencia histológicamente de las lesiones malignas.

Aunque la lesión celular ocurre inmediatamente, los síntomas gastrointestinales suelen aparecer dentro de 2–3 semanas desde el inicio de la radioterapia, ya que las células diferenciadas sobreviven un tiempo tras la irradiación hasta que se elimina su progenie.

A nivel crónico los tejidos irradiados, presentan alteraciones crónicas de sus arterias, arteriolas y venas, que se caracterizan histológicamente por fibrosis de la íntima, células grandes en espuma, pérdida de músculo liso de las arterias musculares, y el estrechamiento luminal, acompañado por las células endoteliales atípicas, estos conducen a la isquemia tisular, lesiones inflamatorias llegando incluso a ulceraciones crónicas y fístulas en los casos más severos (40).

Cistitis inducida por radiación

La cistitis inducida por radiación se estima en casi el 50% tras la irradiación pélvica con dosis curativas completas. Los síntomas clínicos pueden incluir aumento de la urgencia y frecuencia urinaria (polaquiuria), tanto diurna como nocturna, disuria, pero también cistalgia con espasmos vesicales y hematuria, aunque rara vez en esta etapa temprana (41).

Fisiopatológicamente la lesión tisular aguda por radiación en la vejiga se debe principalmente al daño de la mucosa vesical. Implica una respuesta inflamatoria aguda y edema tisular. Por lo tanto, la regeneración urotelial se detiene y el epitelio se descama sin regeneración, lo que provoca lesiones uroteliales que hacen que la vejiga sea vulnerable a traumatismos e infecciones. Estas lesiones se caracterizan por edema, hiperemia e inflamación de la mucosa (41).

En la mayoría de los casos, el pronóstico es favorable, ya que estas reacciones suelen desaparecer espontáneamente entre cuatro y seis semanas después de finalizar la radioterapia.

En promedio, la cistitis por radiación tardía aparece dentro de los 2-3 años siguientes. La incidencia de cistitis por radiación tardía sintomática se mantiene estable en el tiempo entre el 5% y el 10%, a pesar de las mejoras en las técnicas de radiación.

La presentación clínica puede ser variable, incluyendo dolor de vejiga, urgencia urinaria, trastornos urinarios aislados y polaquiuria. Dado que estos síntomas son inespecíficos y aparecen mucho después del tratamiento, el cultivo de orina o incluso la

cistoscopia pueden ser útiles para descartar otros diagnósticos diferenciales. La característica clínica más patognomónica es la hematuria recurrente, con gravedad variable. En sus formas más graves (y raras), la cistitis por radiación tardía puede ser potencialmente mortal. La incidencia de cistitis por radiación tardía fue de aproximadamente el 5% a los 5 años y del 10% a los 20 años con técnicas de radioterapia convencional (41).

La cistitis por radiación tardía grave se relaciona con el volumen y la dosis de exposición a la radiación, la pauta de administración y la técnica utilizada, pero también es importante identificar a los pacientes con factores de riesgo para desarrollar una forma grave. Marks et al. informaron que los pacientes con comorbilidades, como hipertensión, diabetes, antecedentes de cirugía abdominal y los pacientes que recibían quimioterapia concomitante, tenían un mayor riesgo de desarrollar cistitis por radiación, especialmente en su forma tardía.

En la Ilustración N°8 se muestra esquemáticamente los cambios inducidos por radiación tanto de forma aguda como crónica a nivel vesical.

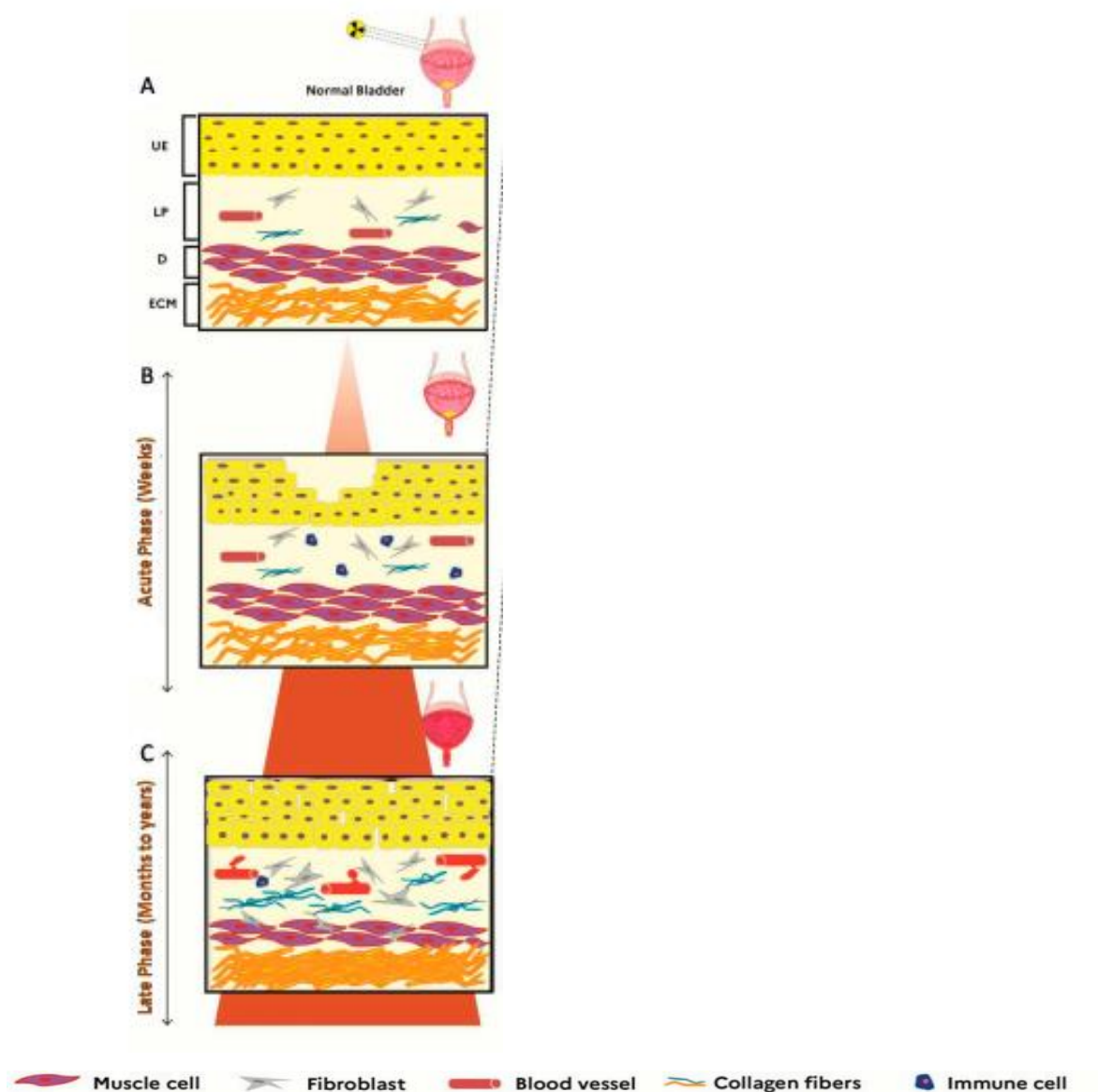


Ilustración N°8. Ilustración de cistitis por radiación.

Desarrollo de la cistitis actínica después de la radioterapia (A), en la fase aguda (infiltración de células inmunitarias en la lámina propia y depleción del urotelio (UE)), en la fase latente (proliferación de fibroblastos con hematuria, dilatación vascular, sangrado, disminución de la capa muscular del detrusor (D) y producción de colágeno en la lámina propia y la matriz extracelular (MEC). (F: fibroblasto, V: vaso, M: células musculares, C: fibras de colágeno, I: células inmunitarias). *Fuente: Helissey C, Cavallero S, Brossard C, Dusaud M, Chargari C, François S. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic perspectives. Cells. 2020;10(1):21. doi:10.3390/cells10010021*

Reporte de efectos adversos en radioterapia

En el ámbito de la investigación clínica y, particularmente, en el desarrollo de tratamientos contra el cáncer, la precisión y claridad en la comunicación de los efectos secundarios son fundamentales. Para lograr esto, se han establecido estándares internacionales que permiten a los profesionales de la salud e investigadores utilizar un lenguaje común al referirse a los eventos adversos, facilitando la comparación de resultados entre estudios y mejorando la interpretación de datos clínicos.

Uno de los sistemas más ampliamente utilizados y reconocidos es el Criterio Común de Terminología para Eventos Adversos, conocido por sus siglas en inglés como CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). El objetivo principal de los CTCAE es mejorar la seguridad del paciente y la calidad de la investigación clínica, proporcionando una herramienta estandarizada para la evaluación y notificación de los eventos adversos durante los ensayos clínicos y la práctica oncológica.

Los CTCAE utilizan una escala de gradación del 1 al 5, donde cada grado representa un nivel creciente de gravedad del evento adverso, desde efectos leves o asintomáticos hasta efectos graves, que pueden ser potencialmente mortales o que requieran hospitalización. Esta escala se aplica a una amplia variedad de eventos adversos, agrupados en categorías como hematológicas, gastrointestinales, dermatológicas, neurológicas, entre otras. Es importante destacar que la gradación CTCAE es específica para cada tipo de evento adverso, lo que permite una evaluación detallada y consistente que guía tanto la toma de decisiones clínicas como la investigación de nuevas terapias (42).

En suma, el uso sistemático de los CTCAE contribuye a una mejor identificación, manejo y prevención de los efectos secundarios, asegurando que los tratamientos oncológicos se administren con mayor seguridad y eficacia, y que los resultados de investigación sean comparables y reproducibles a nivel internacional (42).

Para efectos de este estudio, se aplicará la gradación de los eventos adversos de la CTCAE en su última versión 5.0, tal y como se detalla a continuación en el siguiente cuadro:

GRADOS CTCAE v. 5.0
GRADO 0 (NO EXISTE)
GRADO 1: Leve; asintomático o con síntomas leves; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no se indica intervención
GRADO 2: Moderado; se indica intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades de la vida diaria (AVD) ** instrumentales apropiados para la edad
GRADO 3: Grave o médicamente significativo, pero no potencialmente mortal de inmediato; se indica hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante; limita el autocuidado de las AVD **
GRADO 4: Consecuencias potencialmente mortales; se indica intervención urgente.
GRADO 5: Muerte relacionada al efecto adverso

Tabla N°12. Grados de toxicidad según CTCAE v5.0.

AVD: Actividades de vida diaria.

Fuente: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0

Tratamiento para el manejo de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inducida por radioterapia

La radioterapia es una herramienta fundamental en el tratamiento oncológico, empleada en múltiples tipos de cáncer debido a su capacidad para controlar o erradicar tumores localizados. Sin embargo, a pesar de sus beneficios terapéuticos, la exposición de tejidos sanos a la radiación puede generar toxicidades agudas y crónicas, afectando órganos como el tracto gastrointestinal, la vejiga en el tratamiento de cáncer de próstata.

Por esta razón, el manejo adecuado de las toxicidades por radioterapia constituye un aspecto crítico dentro de la práctica clínica oncológica. Esto incluye estrategias preventivas, terapéuticas y de seguimiento, que buscan minimizar el daño tisular, aliviar los síntomas y mantener la efectividad del tratamiento antitumoral. En este contexto, el presente texto aborda las opciones de tratamiento disponibles para las toxicidades inducidas por radioterapia, con especial atención a los enfoques farmacológicos, intervencionistas y de soporte que han demostrado eficacia en la práctica clínica.

Para demostrar el manejo en términos generales se realiza la siguiente tabla a continuación, donde se resume de forma clara y concisa el manejo clínico de las toxicidades inducidas por radiación principalmente a nivel genitourinario y gastrointestinal.

TOXICIDAD	SÍNTOMA	MANEJO
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	Diarrea y dolor abdominal (Debido a malabsorción y tránsito abdominal rápido).	<ul style="list-style-type: none"> - Antiespasmódicos - Antidiarreicos (en nuestro medio de uso la loperamida. Dosis máxima 16 mg por día). - Puede requerirse de un anticolinérgico y opiáceo en casos más graves.
	Distensión abdominal / Colitis / Calambres intestinales	<ul style="list-style-type: none"> - Simeticona - Importante hacer conciencia sobre la importancia de una dieta antigas (43). - Agentes de promotilidad (metoclopramida), especialmente para calambres intestinales o retortijones.
	Proctitis (tenesmo, sangrado rectal, incontinencia rectal, formación de fistulas)	<ul style="list-style-type: none"> - Agentes antidiarreicos, existe evidencia de supositorios de hidrocortisona (en caso de disponer) (43) - Enemas de sucralfato (para sangrado rectal o tenesmo)- - En caso de toxicidad Grado 3 o mayor: Procedimientos endoscópicos como terapia argón plasma en caso de proctitis actínica), terapia de oxígeno hiperbárico, reparación quirúrgica de fistula en caso de ser necesario
TOXICIDAD GENITOURINARIA	Frecuencia, disuria.	<ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 o 2: Fenazopiridina, alfabloqueadores, anticolinérgicos (precaución en adultos mayores).

		<ul style="list-style-type: none"> - En caso de ITU por clínica y laboratorios puede optar por un antibiótico dirigido.
	Hematuria	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusión en caso de ser necesario. - Irrigación vesical con ácido aminocaproico (AMIKAR en nuestro medio) - Estrógenos conjugados - Cistoscopia con fulguración - Excisión quirúrgica, reparo de daño, cistectomía en casos severos.

Tabla N°13. Manejo de Toxicidad aguda y crónica GU y GI.

Fuente: Elaboración propia basada en el texto Radiation Therapy Treatment Effects: An Evidence-Based Guide to Managing Toxicity. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2025. ISBN 978-0826101709.

Helissey C. et al en su estudio realizan un esquema de tratamiento y de pasos a seguir en el manejo de la cistitis aguda (41), basado en las recomendaciones de la CTCAE versión 5.0, la cual se muestra a continuación en la siguiente ilustración:

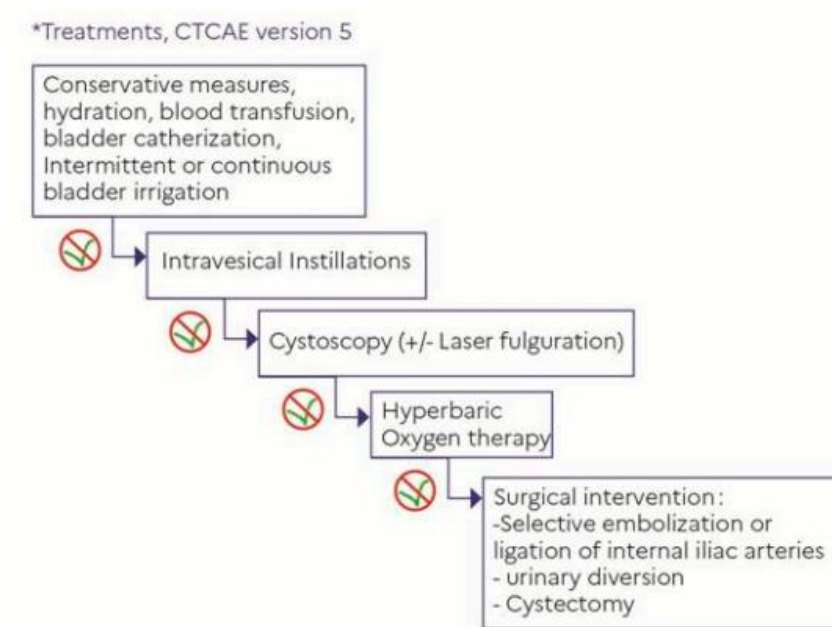


Ilustración N°9. Tratamiento de la cistitis inducida por radiación.

Fuente: Helissey C, Cavallero S, Brossard C, Dusaud M, Chargari C, François S. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic perspectives. Cells. 2020;10(1):21. doi:10.3390/cells1001002.

En síntesis, la evidencia revisada demuestra que la radioterapia hipofraccionada para cáncer de próstata se ha consolidado como una alternativa terapéutica eficaz, respaldada por avances en planificación, verificación del posicionamiento y técnicas conformacionales que permiten administrar dosis más altas por fracción con adecuada seguridad. Sin embargo, las toxicidades agudas y tardías continúan siendo un aspecto crítico en la valoración de la calidad del tratamiento, especialmente aquellas relacionadas con el tracto genitourinario y gastrointestinal.

La literatura coincide en que la aparición y severidad de estos efectos adversos dependen de múltiples factores, entre ellos la dosis administrada, el esquema de fraccionamiento, el volumen de órganos en riesgo, la técnica de radioterapia y las características basales del paciente. Las escalas estandarizadas de reporte, como CTCAE, permiten una descripción uniforme de las toxicidades, lo cual es fundamental para comparar resultados entre estudios y evaluar la seguridad de los esquemas hipofraccionados en diferentes contextos clínicos.

A pesar de los avances, persisten brechas de conocimiento relacionadas con la variabilidad institucional en la práctica clínica y el comportamiento de las toxicidades en poblaciones específicas. Por ello, la presente investigación se vuelve pertinente, ya que contribuye a caracterizar el perfil de toxicidades en pacientes tratados con un esquema hipofraccionado en un entorno local, utilizando parámetros estandarizados y un análisis sistemático de los resultados clínicos.

En conjunto, este marco teórico establece los fundamentos conceptuales y clínicos necesarios para contextualizar el estudio, justifica su relevancia y orienta el análisis posterior de los datos, permitiendo interpretar adecuadamente la frecuencia, severidad y evolución de las toxicidades asociadas al tratamiento evaluado.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS

Análisis estadístico y resultados

La recolección de datos de la totalidad de la muestra se realizó a través del software ARIA, utilizado en el Hospital México para la planificación de tratamiento. Se registraron los datos correspondientes a la dosis de prescripción en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata durante el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2023, obteniendo un universo total de 653 pacientes.

Se aplicaron los criterios de exclusión, obteniendo los siguientes resultados:

- 101 pacientes pertenecientes a otros centros (HSJD y HCG), cuyos seguimientos se realizaron en el mismo hospital.
- 62 pacientes sin citas intratratamiento ni citas de control crónico.
- 28 pacientes con enfermedad metastásica.

Luego de estas exclusiones, el total final de pacientes incluidos en la investigación fue de 462.

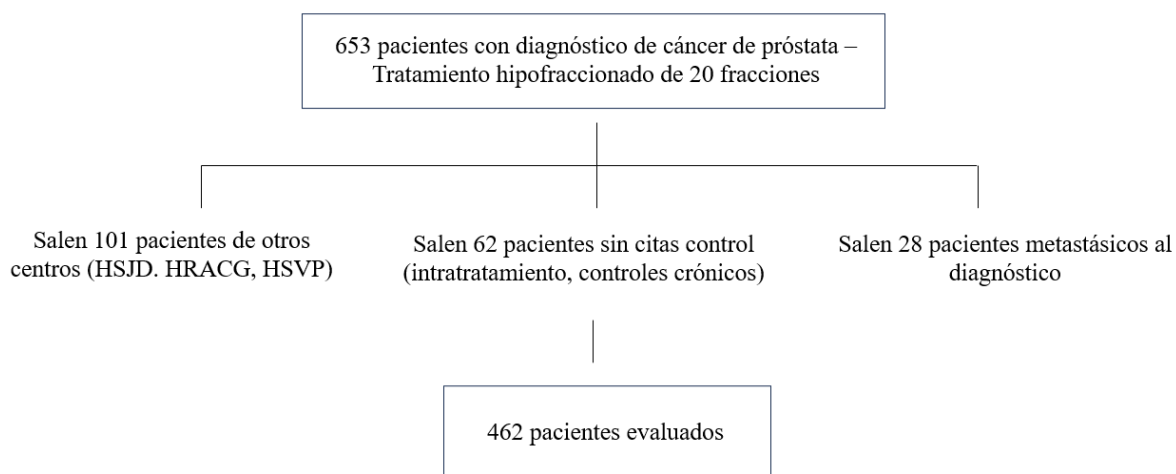


Figura N°10. Diagrama de pacientes reclutados. Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$.

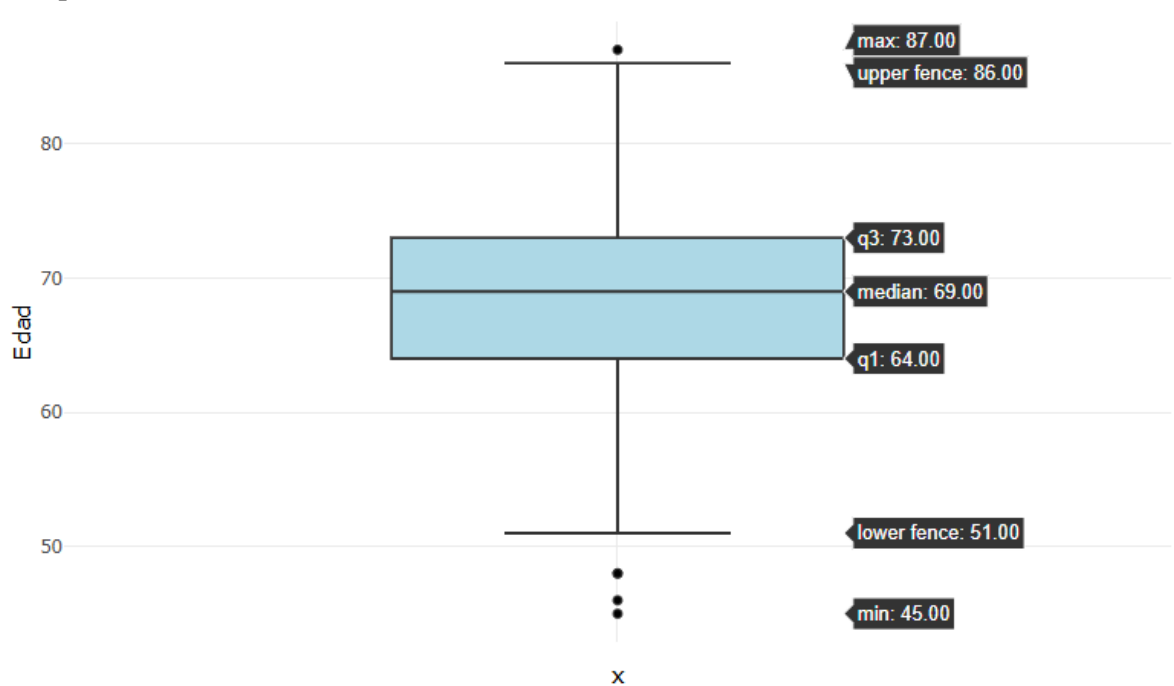
A continuación, se detalla el análisis por objetivo y por variable incluidos en el estudio.

Características de la población en estudio

1. Edad

La variable edad se registró en años. En la muestra obtenida, la edad máxima fue de 87 años y la mínima de 45 años. La mediana de edad correspondió a 69 años. Por otra parte, se observó que el 75% de los pacientes tenía 73 años o menos (según el tercer cuartil), mientras que el 25% tenía 64 años o menos (primer cuartil).

Gráfico N°1. Distribución de casos por edades. Servicio de Radioterapia. Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$.

2. Zona Geográfica

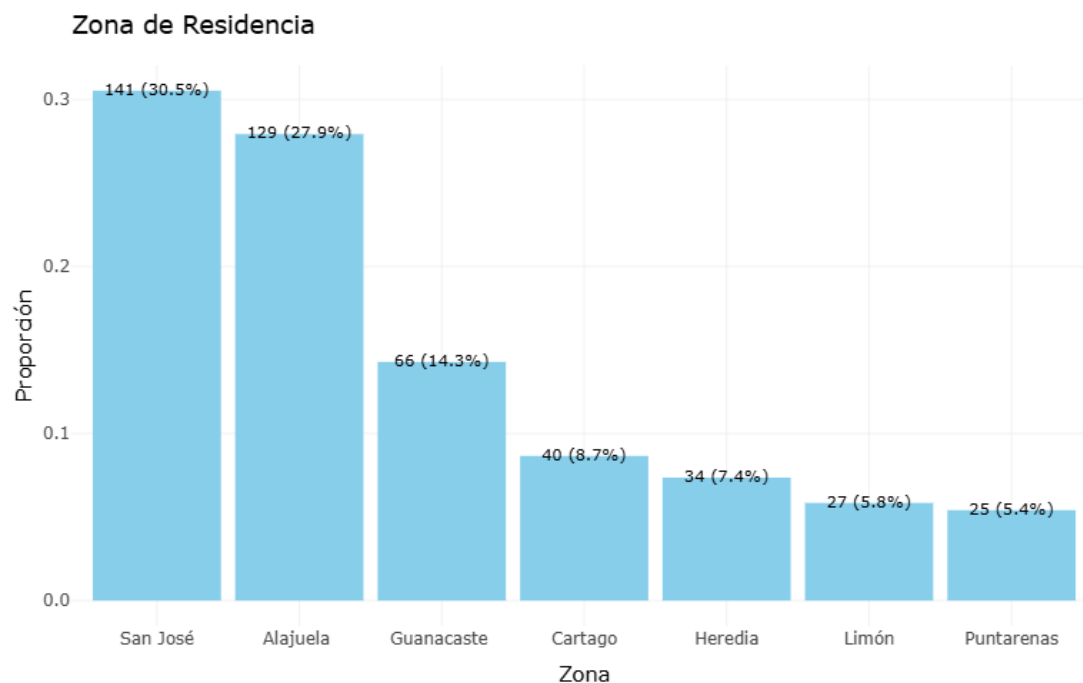
Se analizó la procedencia geográfica de los pacientes al momento del estudio. Es importante recordar que se incluyeron únicamente aquellos pacientes tratados y prescritos por médicos del Servicio de Radioterapia del Hospital México, y que además contarán con seguimiento y control en este mismo centro. Debido a esta condición de inclusión, es posible que exista cierta variabilidad en la distribución de la residencia, considerando que algunas zonas del país corresponden por área de atracción al Hospital San Juan de Dios, al Hospital

Rafael Ángel Calderón Guardia o al Hospital San Vicente de Paul, este último con un especialista en Oncología Radioterápica desde el año 2023.

En cuanto a la distribución observada, el 30,5% de los pacientes ($n = 141$) procedía del área de San José, mientras que un 5,4% ($n = 25$) correspondía al área de Puntarenas. Las cuatro áreas geográficas con mayor número de casos tratados fueron, en orden decreciente, San José, Alajuela, Guanacaste y Cartago, como se muestra en la Gráfica N°2.

Gráfico N°2. Distribución porcentual de pacientes según provincia.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$.

3. Clasificación de riesgo

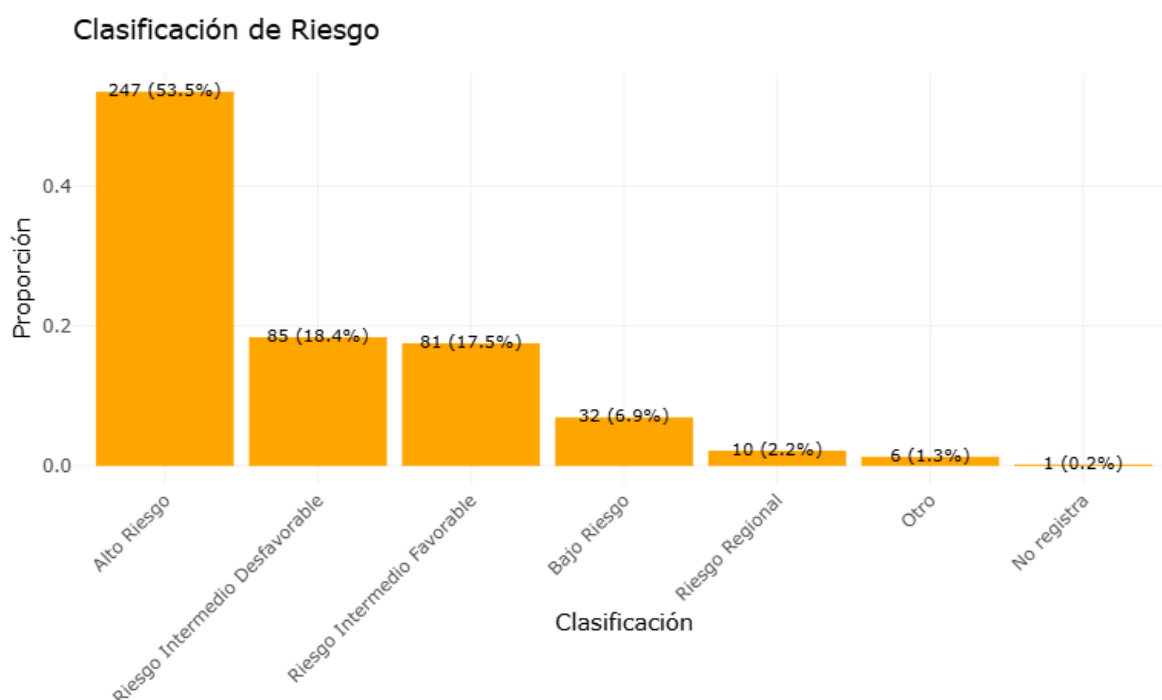
De acuerdo con los criterios de la NCCN, 247 pacientes (53,5%) fueron clasificados como de alto riesgo. En contraste, únicamente 32 pacientes (6,9%) se ubicaron en el grupo de bajo riesgo. El riesgo intermedio se identificó en 166 pacientes, con una ligera predominancia del riesgo intermedio desfavorable frente al favorable (18,4% vs. 17,5%). En

porcentajes menores se ubicaron los pacientes con riesgo regional y muy alto riesgo, los cuales se agrupan en la categoría de “otros” en la gráfica correspondiente.

Estos resultados son consistentes con lo reportado en estudios internacionales, en los cuales los pacientes de bajo riesgo suelen ser tratados principalmente mediante cirugía y, por tanto, son referidos con menor frecuencia a tratamiento primario con radioterapia. Además, diversas guías clínicas recomiendan modalidades menos intensivas para este grupo, como vigilancia activa u observación según la expectativa de vida, lo que contribuye a que su representación en cohortes de radioterapia sea relativamente baja.

Gráfico N°3. Número de pacientes por clasificación de riesgo.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

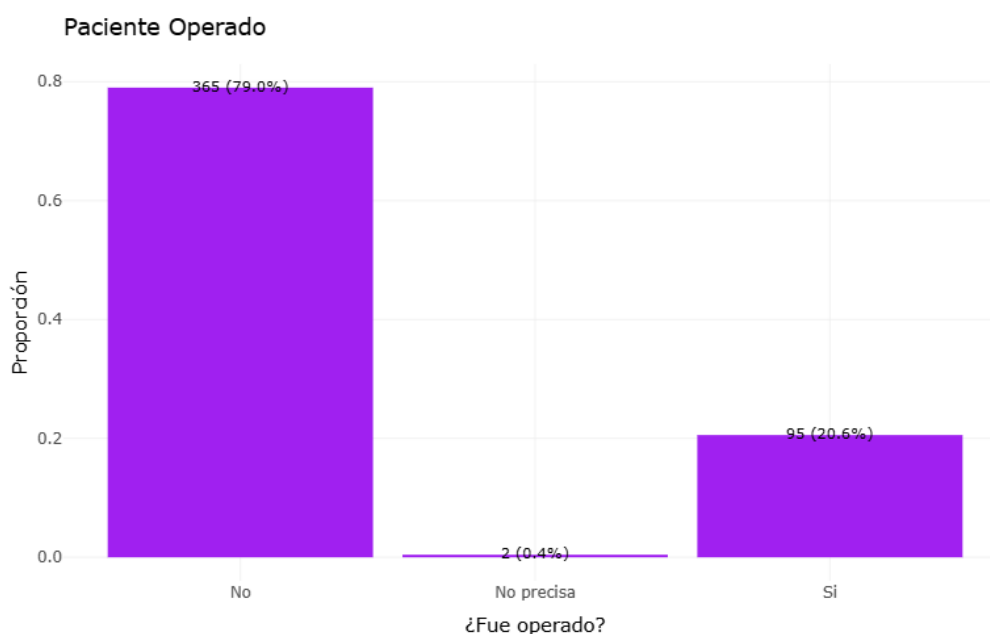
4. Tratamiento primario con radioterapia vs radioterapia post operatoria

De los 462 pacientes incluidos en el estudio, la radioterapia se empleó como tratamiento primario en 365 de ellos (79,0%).

En el contexto de radioterapia postoperatoria, el 77,31% de los pacientes ($n = 75$) recibió tratamiento por recaída bioquímica. En el 13,40% ($n = 13$) de los casos, la radioterapia se indicó como tratamiento adyuvante debido a la presencia de factores de alto riesgo de recaída, tales como márgenes quirúrgicos positivos, compromiso ganglionar y/o invasión de vesículas seminales. Finalmente, en el 9,27% ($n = 9$) de los pacientes, la indicación correspondió a persistencia de la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico.

Este hallazgo es relevante para investigaciones futuras, en las que podría plantearse como objetivo comparar la supervivencia libre de recaída entre pacientes manejados inicialmente con cirugía y aquellos tratados con radioterapia como terapia primaria.

Gráfico N°4. Distribución porcentual de pacientes no operados vs pacientes no operados. Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



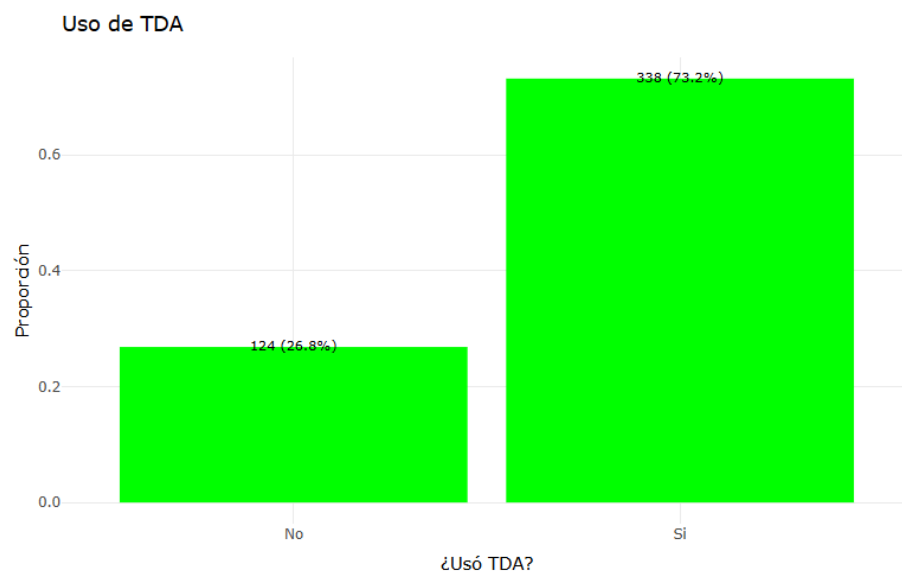
Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

5. Uso de TDA

Se observa un 73,2% de pacientes que usaron TDA vs un 26,8% que no recibieron. Lo anterior concuerda con el porcentaje de pacientes de riesgo regional, alto, intermedio desfavorable incluidos en el estudio.

Gráfico N°5. Distribución porcentual del uso de TDA.

Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



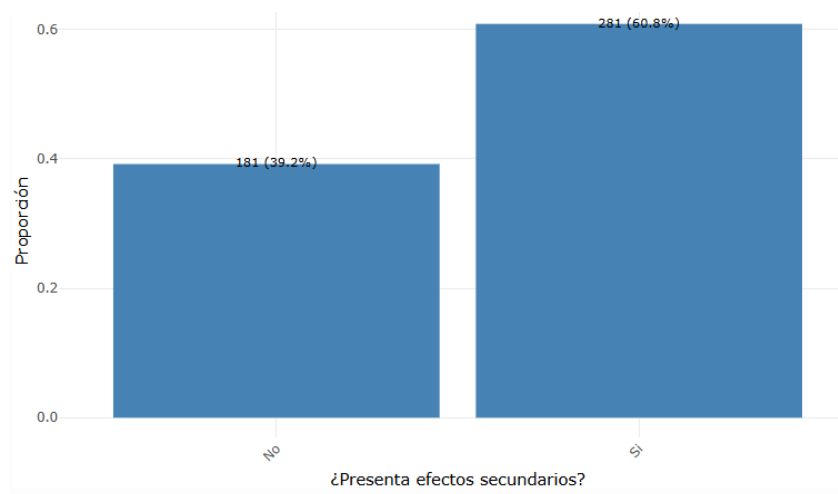
Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

6. Efectos secundarios

El 60,8% de los pacientes ($n = 281$) presentó algún efecto secundario, mientras que el 39,2% ($n = 181$) no reportó toxicidades. Entre quienes manifestaron toxicidad, un 52,4% ($n = 242$) correspondió a toxicidades agudas y un 26,3% ($n = 121$) a toxicidades crónicas.

Gráfico N°6. Presencia de efectos secundarios.

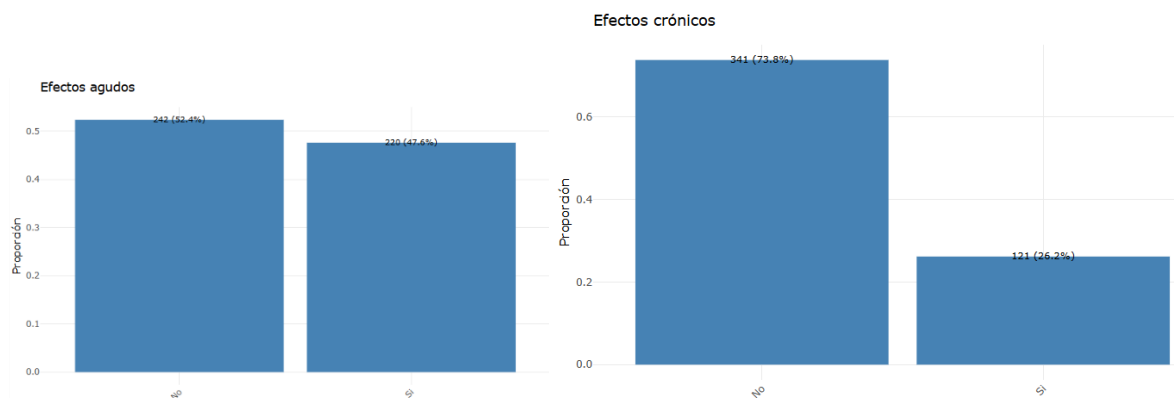
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Gráfico N°7. Toxicidades agudas vs toxicidades crónicas.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

En el siguiente cuadro se muestra el porcentaje de toxicidades reportadas, clasificadas por grado según los criterios CTCAE.

Tabla N°14. Distribución porcentual de las toxicidades reportadas según su grado.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

GRADO SEGÚN CTCAE v5.0	TOXICIDAD AGUDA	TOXICIDAD CRÓNICA
GRADO 1	57,7%	4,1%
GRADO 2	16,6%	18,2%
GRADO 3	No se registra	1,9%
GRADO 4	No se registra	0,4%
GRADO 5	No se registra	0,2%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Tabla N°15. Distribución porcentual de las toxicidades reportadas GI y GU.**Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.**

	G1	G2	G3	G4	G5
TOXICIDAD AGUDA GI	30,5%	5,4%	0%	0%	0%
TOXICIDAD CRÓNICA GI	1,3%	15,8%	1,3%	0,6%	0,2%
TOXICIDAD AGUDA GU	21,2%	12,4%	0%	0%	0%
TOXICIDAD CRÓNICA GU	4%	2,4	2,1%	0%	0%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$ **Tabla N°16. Distribución porcentual de las toxicidades reportadas GI y GU.****Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.**

	PORCENTAJE TOTAL
TOXICIDAD AGUDA GI	35,9%
TOXICIDAD AGUDA GU	33,6%
TOXICIDAD CRÓNICA GI	19,2%
TOXICIDAD CRÓNICA GU	8,5%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$ **Tabla N°17. Distribución porcentual de toxicidades por dosis administrada.****Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.**

62 Gy	G1	G2	G3	G4	G5
AGUDA	57,32%	18,73%	0%	0%	0%
CRÓNICA	3,03%	24,62%	2,56%	0,73%	0,36%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

62 Gy	PORCENTAJE TOTAL
TOXICIDAD AGUDA GI	40,41%
TOXICIDAD AGUDA GU	34,51%
TOXICIDAD CRÓNICA GI	25,7%
TOXICIDAD CRÓNICA GU	4,5%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

60 Gy	G1	G2	G3	G4	G5
AGUDA	56,36%	17%	0%	0%	0%
CRÓNICA	6,373%	12,75%	1,063%	0%	0%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

60 Gy	PORCENTAJE TOTAL
TOXICIDAD AGUDA GI	37,21%
TOXICIDAD AGUDA GU	36,15%
TOXICIDAD CRÓNICA GI	12,75%
TOXICIDAD CRÓNICA GU	2,12%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

52,5 Gy	G1	G2	G3	G4	G5
AGUDA	30,18%	10,41%	0%	0%	0%
CRÓNICA	5,2%	5,20%	2,08%	0%	0%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

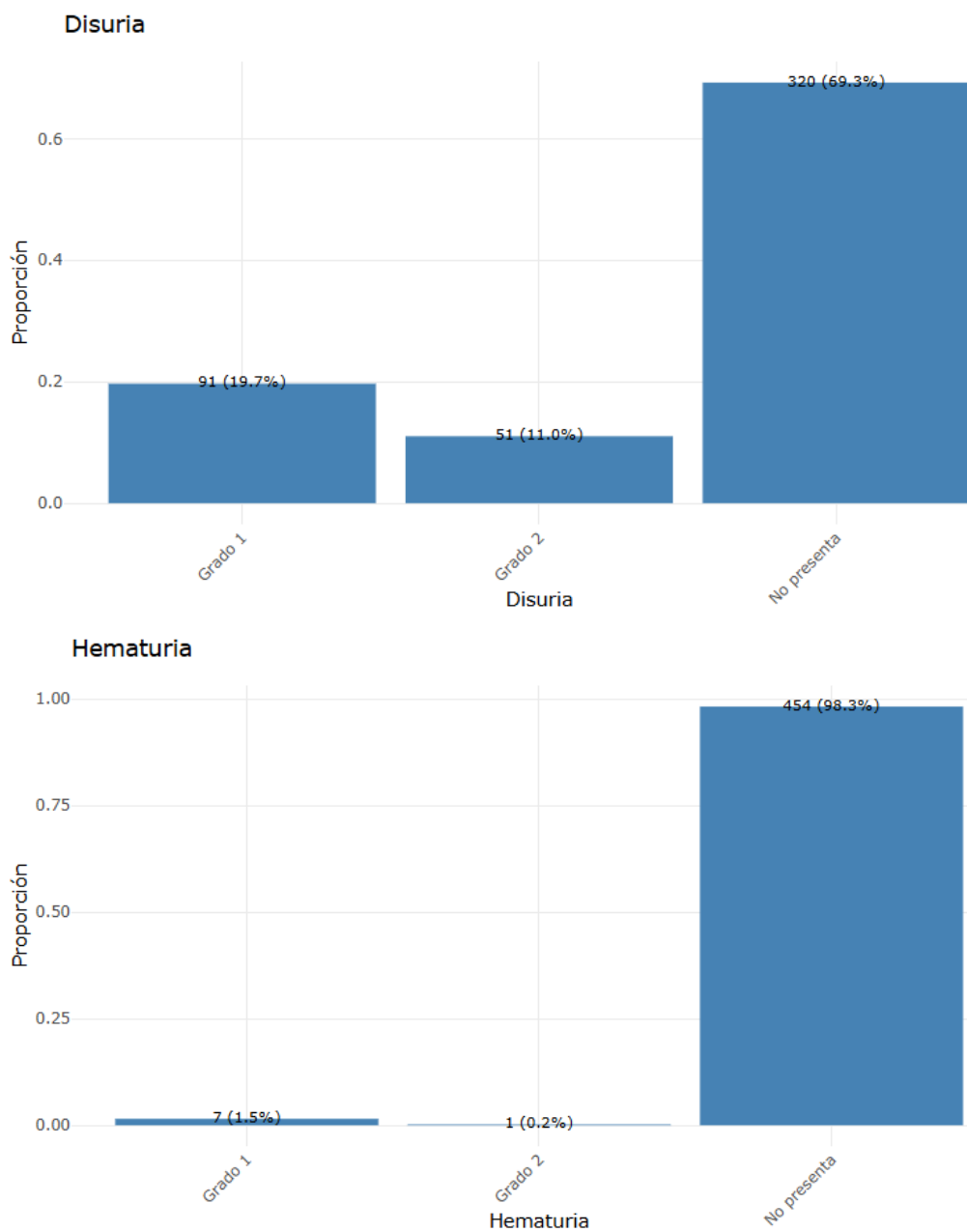
52,5 Gy	PORCENTAJE TOTAL
TOXICIDAD AGUDA GI	20,85%
TOXICIDAD AGUDA GU	19,78%
TOXICIDAD CRÓNICA GI	5,20%
TOXICIDAD CRÓNICA GU	3,12%

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Dentro del subgrupo de toxicidades agudas, la disuria fue el síntoma más frecuente, reportado en 142 pacientes (30,7%). De estos, el 19,7% presentó toxicidad aguda grado 1 y el 11% toxicidad grado 2. En orden decreciente, la segunda toxicidad más común fue la diarrea, observada en 76 pacientes (16,4%), seguida por colitis y dolor rectal. La hematuria fue el síntoma menos frecuente dentro de las toxicidades agudas, reportándose únicamente en 7 pacientes (1,5%), sin embargo, pese a lo anterior se observa un predominio de la toxicidad gastrointestinal sobre la genitourinaria (35,9% vs 33,6%).

Gráfico N°8. Toxicidad aguda mayor y menormente observadas.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



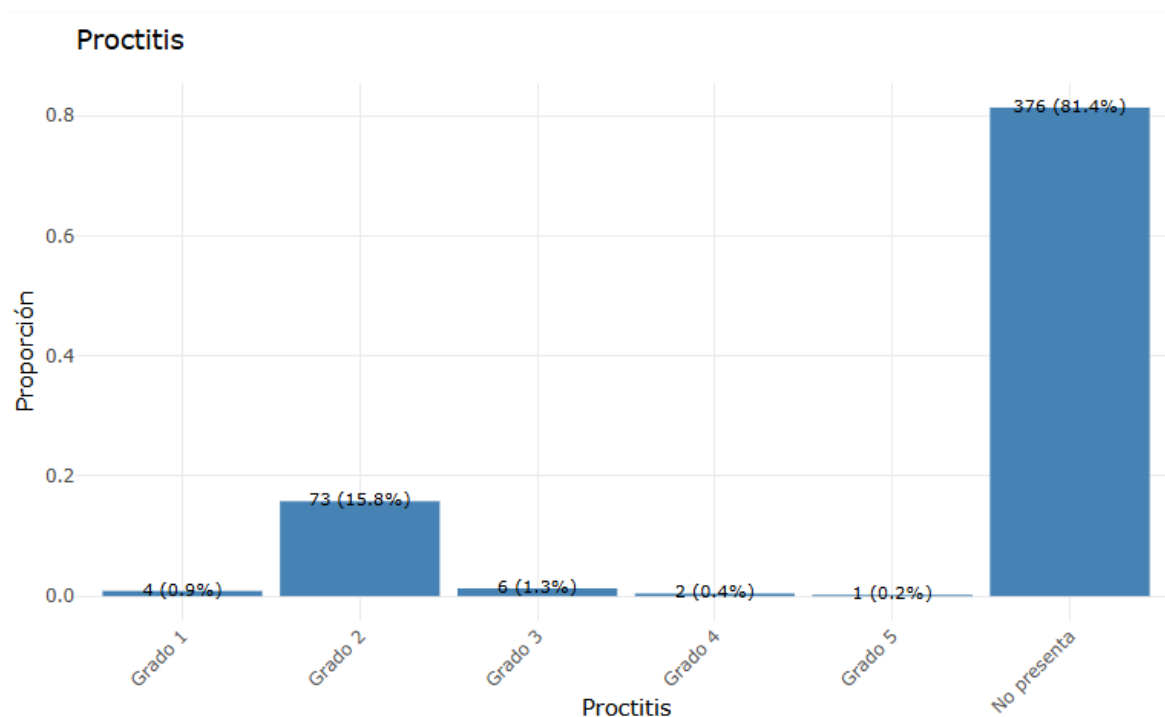
Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

En cuanto a las toxicidades crónicas, la proctitis fue el efecto secundario más frecuente, presentándose en el 18,6% de los pacientes ($n = 86$). La mayoría de estos casos correspondió a proctitis grado 2, la cual se observó en el 15,8% de los pacientes.

Asimismo, se registraron ocho casos de toxicidad crónica grado 3–4 y un caso de toxicidad grado 5, correspondiente a una muerte relacionada con el evento adverso.

En relación con este único caso, es importante mencionar que el paciente presentaba comorbilidades controladas, incluyendo hipertensión y diabetes mellitus. La dosis de radioterapia administrada fue de 62 Gy (alto riesgo (Gleason 8, PSA 15, T2c), volumen de tratamiento incluyó radiación de pelvis electiva) el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la aparición de eventos adversos grado 3 fue de 1 año y 7 meses. Se describe por estudios endoscópicos perforación de pared anterior de recto con múltiples complicaciones posteriores. El fallecimiento ocurre aproximadamente 1 año y 10 meses después de concluir el tratamiento (ver secuencia de eventos relacionados en figura más adelante)

Gráfico N°9. Toxicidad crónica mayormente observadas
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Figura N°10: Secuencia de eventos en relación al caso reportado como toxicidad grado 5. Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



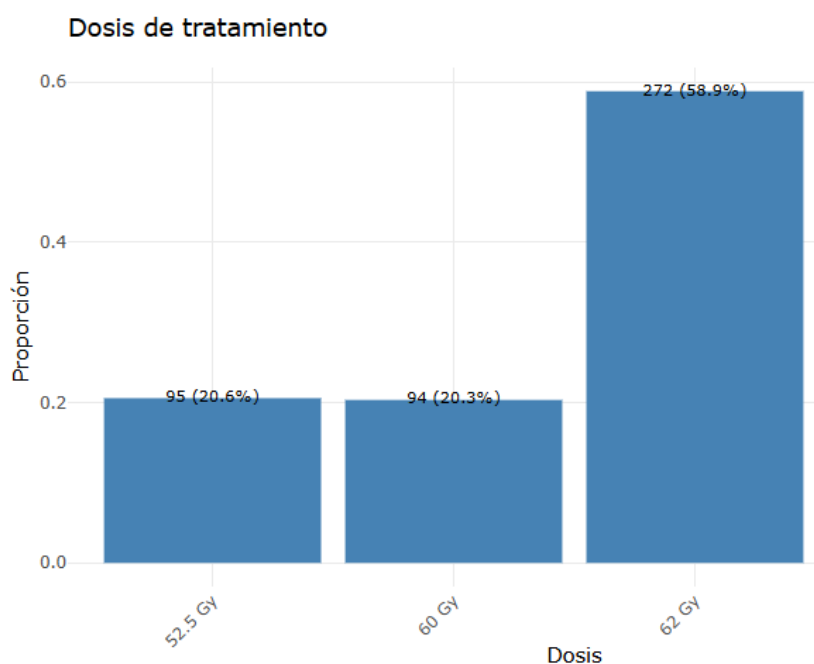
Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Variables Dosimétricas

1. Dosis de tratamiento

La dosis prescrita con mayor frecuencia fue de 62 Gy administrada en 20 fracciones, lo que se correlaciona con la alta proporción de pacientes clasificados como de riesgo alto en nuestra cohorte.

Gráfico N°10. Dosis de tratamiento. Servicio de Radioterapia. Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

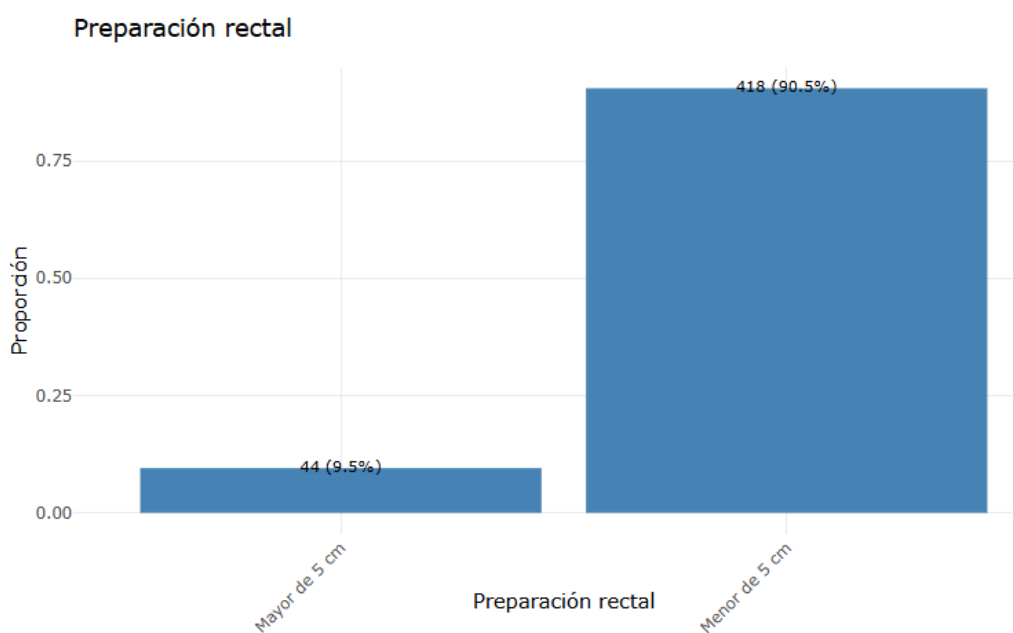
2. Preparación del tratamiento

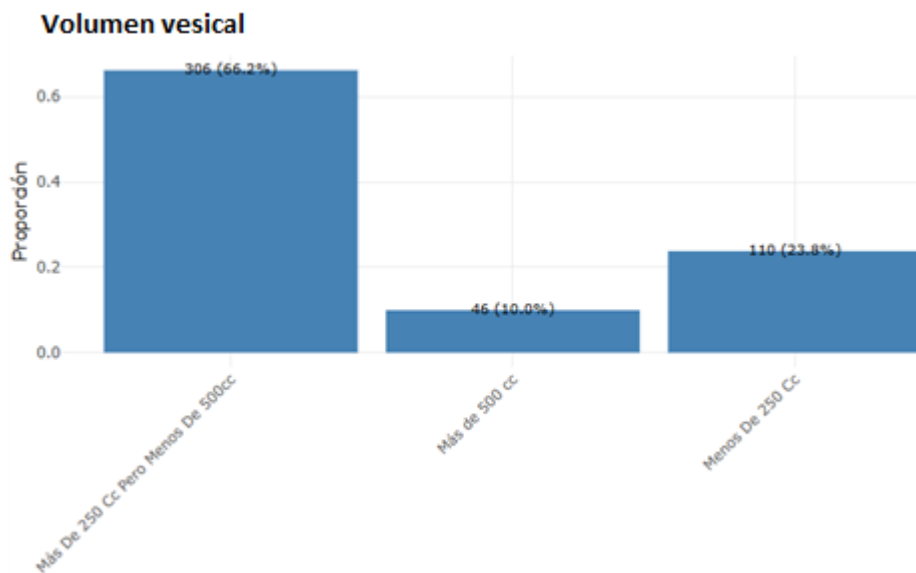
Como parte de la planificación del tratamiento con radioterapia, se realiza una tomografía computarizada de simulación con el objetivo de delinear los volúmenes y campos de tratamiento. El protocolo institucional para la atención del paciente con cáncer de próstata de la Caja Costarricense de Seguro Social (2023) recomienda un diámetro anteroposterior del recto menor a 4 cm, así como un volumen vesical aceptable entre 200 y 500cc durante la planificación y administración del tratamiento. No obstante, es importante señalar que, en la práctica clínica actual, se considera ideal mantener un volumen vesical entre 200 y 400cc, con el fin de optimizar la reproducibilidad anatómica y reducir la exposición innecesaria de órganos a riesgo.

En nuestra investigación, el 90,5 % de los pacientes presentó un diámetro rectal menor de 5 cm en la tomografía de simulación, y el 66,2 % mostró un volumen vesical entre 250 y 500cc, valores considerados apropiados para la planificación óptima del tratamiento radioterápico para el año 2023.

Gráfico N°11. Preparación para la tomografía de simulación.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



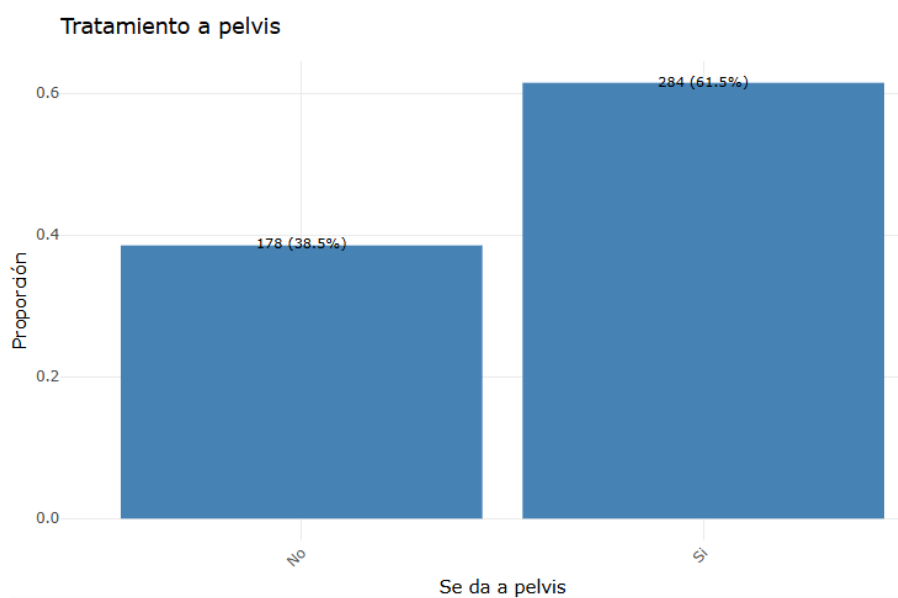


Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

3. Inclusión de pelvis en el campo de tratamiento

La decisión de incluir o no la pelvis en los campos de radioterapia para el cáncer de próstata se basa principalmente en la estratificación de riesgo de los pacientes. En aquellos de alto riesgo, la irradiación de los ganglios pélvicos puede considerarse para mejorar el control regional, dado el mayor riesgo de compromiso linfático. En nuestra cohorte, el 51,5 % de los pacientes ($n = 284$) recibió inclusión de la pelvis como parte de los volúmenes de tratamiento, lo cual es consistente con la proporción de pacientes clasificados como alto o muy alto riesgo, así como con aquellos de riesgo intermedio cuya escala de Partin indica un riesgo regional mayor al 15 %.

Gráfico N°12. Inclusión de pelvis en los volúmenes de tratamiento con radioterapia. Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Tabla N°18. Distribución porcentual de radiación a pelvis electiva por dosis administrada. Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

PELVIS ELECTIVA	62 Gy	60 Gy	52,5 Gy
SÍ	224 (82,35%)	23 (24,46%)	37 (38,54%)
NO	48 (17,64%)	71 (75,53%)	59 (61,45%)

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462Z$

4. Cumplimiento de dosis de restricción

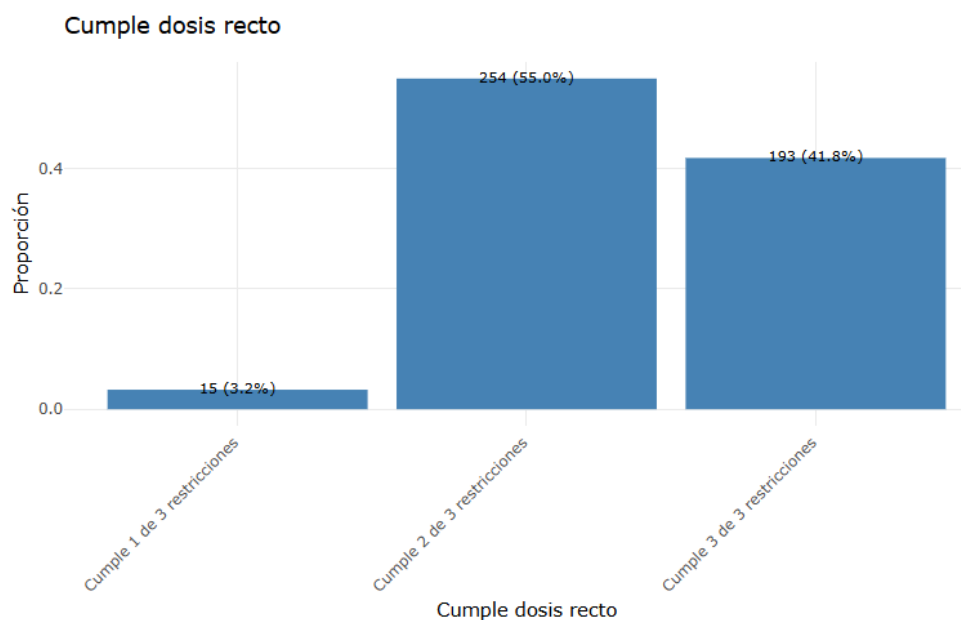
El cumplimiento de las restricciones dosimétricas en los tratamientos con radioterapia es fundamental para garantizar un equilibrio adecuado entre la eficacia oncológica y la seguridad del paciente.

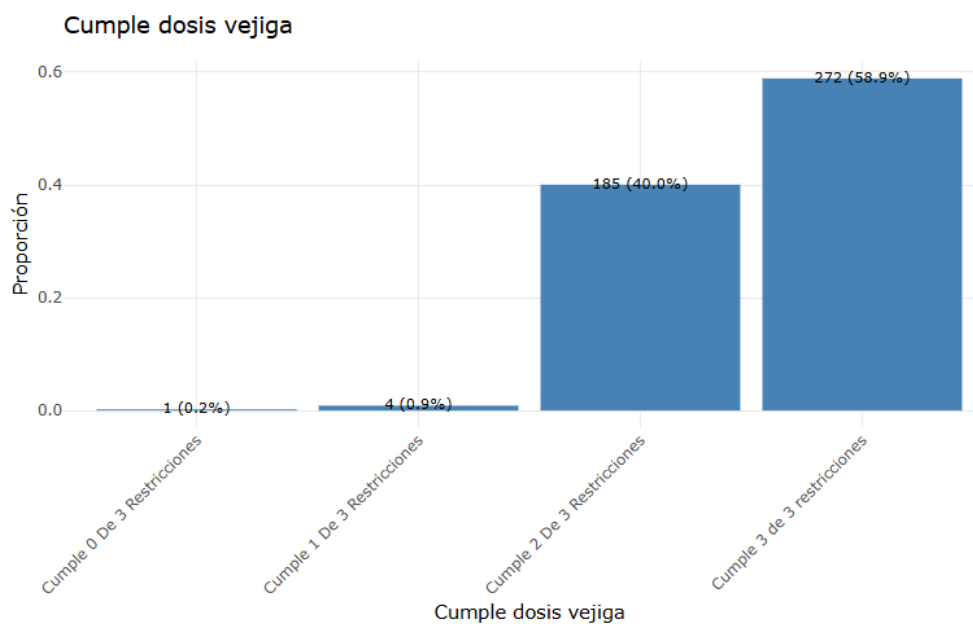
Para nuestro análisis se consideraron únicamente las tres últimas restricciones dosimétricas, dado que representan los criterios más estrictos y, por tanto, determinan de manera más precisa la tolerancia máxima permitida para los órganos en riesgo.

En los resultados obtenidos se observa que, en el caso de las restricciones utilizadas para el recto, menos de la mitad de los pacientes ($n = 193$; 41,8%) cumplió las tres últimas restricciones. Un porcentaje mayor ($n = 254$; 55%) logró cumplir al menos dos de estas tres restricciones, siendo la última de ellas ($V600 \text{ cGy} < 3,0\%$) la de más difícil de cumplimiento en nuestra población.

Se observa además el mismo patrón de comportamiento para la vejiga, donde un 58.9% ($n = 272$) cumplen 3 de las 3 dosis, y un 40% ($n = 185$) pacientes incumplen 1 dosis, siendo $V600 \text{ cGy} < 5,0\%$ la restricción con el cumplimiento más limitado.

Gráfico N°13. Cumplimiento de dosis de restricción en recto y vejiga.
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.





Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Una vez obtenida la información que caracteriza nuestra población desde el punto de vista clínico como dosimétrico, resultó fundamental para nuestro estudio objetivar las toxicidades que con mayor frecuencia se presentaron en los pacientes tratados con radioterapia como modalidad primaria, así como en aquellos que recibieron radioterapia post operatoria. El objetivo fue determinar si existían diferencias relevantes entre ambas cohortes.

Para evaluar este propósito y establecer la significancia estadística correspondiente, se planteó la siguiente hipótesis nula para este objetivo específico:

Hipótesis nula: *No existe asociación entre el grado y el tipo de toxicidad y el hecho de que el paciente haya sido operado o no.*

La asociación entre ambas variables se analizó mediante la prueba exacta de Fisher como método estadístico de contraste. Donde, el valor de p (p value) se utiliza como medida estadística indicando la probabilidad de obtener un resultado igual o extremo, asumiendo que la hipótesis nula es verdadera.

Se utilizó un umbral de significancia de $p < 0.05$. En este estudio un valor de p inferior al mencionado se interpreta como estadísticamente significativo de la existencia de una asociación o diferencia de los grupos comparados. Por el contrario, un valor de p superior

a 0.05 sugiere que los resultados observados podrían ser atribuibles al azar, lo que lleva a no rechazar la hipótesis nula.

Es importante señalar que, en el contexto de nuestro estudio, el valor de p no refleja la magnitud del efecto observado, sino únicamente la fuerza de la evidencia en contra de la hipótesis nula.

De manera esquemática se muestra:

Si $p < 0.05$ → La evidencia contra la hipótesis nula es suficientemente fuerte, por lo que se rechaza la hipótesis nula.

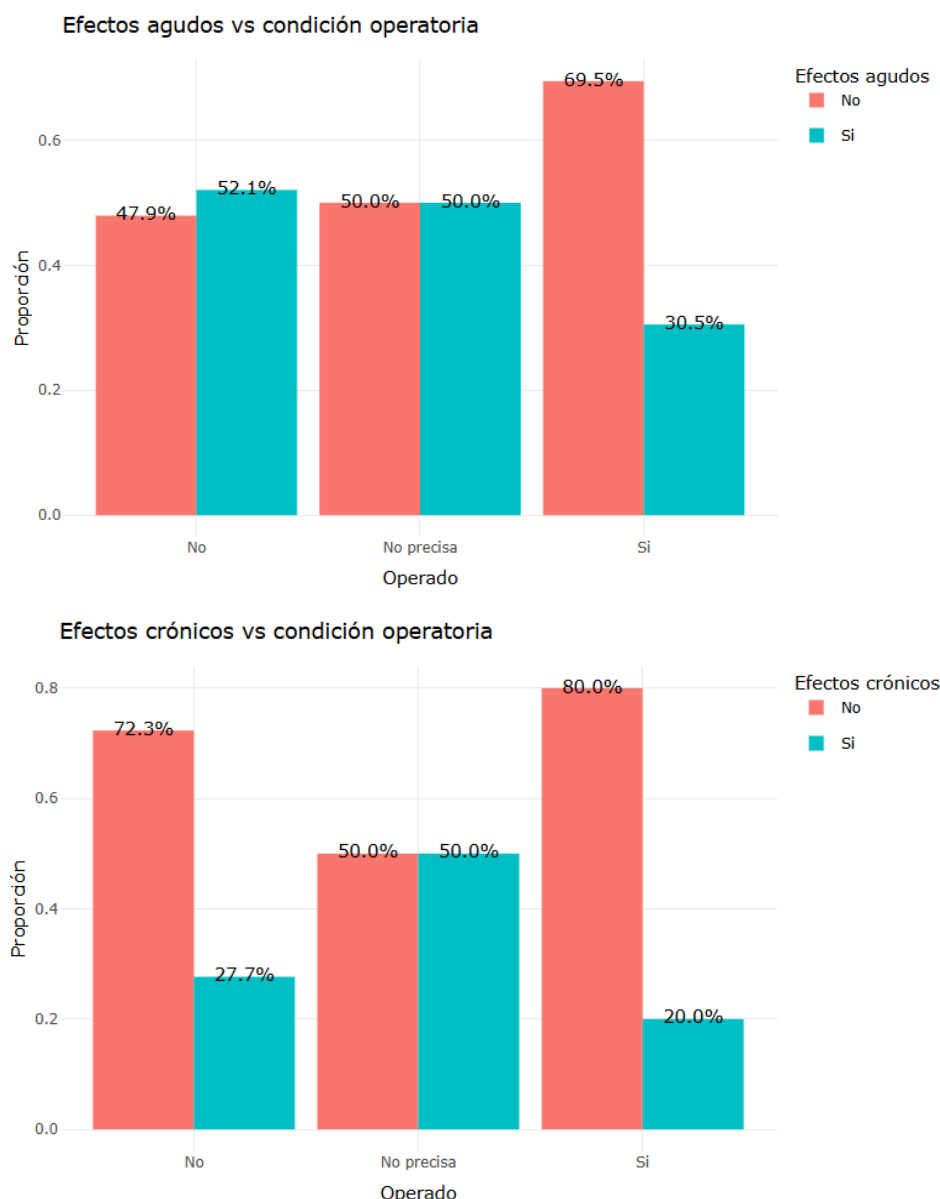
Si $p \geq 0.05$ → No hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula, por lo que no se rechaza (aunque esto no prueba que la hipótesis nula sea verdadera).

Mencionado lo anterior, en nuestro estudio se observó que los efectos agudos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron radioterapia como tratamiento primario, en comparación con aquellos tratados con radioterapia post operatoria. En concreto, aproximadamente el 52,1 % de los pacientes no operados presentó toxicidades agudas, frente al 30,5 % del grupo control.

Por otra parte, en relación con los efectos crónicos en ambos subgrupos de pacientes, no se observan variaciones relevantes en la frecuencia de los síntomas. La presencia de efectos crónicos fue del 27,7 % en pacientes no operados, frente al 20,0 % en pacientes con prostratocotomía previa.

Gráfico N°14. Efectos agudos y crónicos vs condición clínica.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Se realizó un análisis específico por cada tipo de toxicidad, aplicando pruebas de significancia para cada síntoma de manera individual. Los resultados muestran que, entre las toxicidades agudas, la disuria es el síntoma de mayor frecuencia, mientras que la proctitis se identifica como la toxicidad tardía más común. Ambos síntomas presentan una asociación estadísticamente significativa con el hecho de haber sido operado o no.

De los cuadros que se presentan a continuación, se deduce que recibir radioterapia como modalidad primaria se asocia con un mayor riesgo de presentar disuria o proctitis en comparación con aquellos que reciben radioterapia en modalidad adyuvante o de rescate.

Asimismo, dado que la disuria presenta un valor de $p = 0.0132$ y la proctitis $p = 0.001$, se rechaza la hipótesis nula planteada en nuestro objetivo, indicando que si existe una asociación estadísticamente significativa entre estos síntomas y los grados de toxicidad en pacientes operados frente a no operados.

Tabla N°19. Análisis estadístico para disuria y proctitis en pacientes operados vs no operados. Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

```
## Tabla cruzada para: disuria
##
##           No No precisa Si
## Grado 1    81      0  10
## Grado 2    42      1   8
## No presenta 242      1  77
## Prueba utilizada: Fisher
## Valor p: 0.0132
```

```
## Tabla cruzada para: proctitis
##
##           No No precisa Si
## Grado 1     3      0   1
## Grado 2    69      1   3
## Grado 3     6      0   0
## Grado 4     2      0   0
## Grado 5     1      0   0
## No presenta 284      1  91
## Prueba utilizada: Fisher
## Valor p: 0.001
```

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Tabla N°20. Análisis estadístico por síntoma en pacientes operado vs no operado.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

##	variable	tipo_prueba	p_value
##	<chr>	<chr>	<dbl>
## 1	proctitis	Fisher	0.001
## 2	disuria	Fisher	0.0132
## 3	otros	Fisher	0.031
## 4	dolor_rectal	Fisher	0.0594
## 5	disfuncion_erectil	Fisher	0.208
## 6	colitis	Fisher	0.454
## 7	diarrea	Fisher	0.486
## 8	cistitis	Fisher	0.932
## 9	sangrado_rectal	Fisher	1
## 10	hematuria	Fisher	1

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Por otra parte, en el subgrupo de pacientes operados, la disuria y la diarrea se reportaron como la toxicidad aguda más frecuente, mientras que las toxicidades crónicas más prevalentes fueron la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria. Cabe destacar que esta última podría estar más relacionada con la cirugía realizada, dado que la mayoría de los pacientes cumplieron las dosis más restrictivas en la planificación radioterápica.

Factores del paciente o del tratamiento asociado a efectos secundarios.

Parámetros clínicos y efectos secundarios

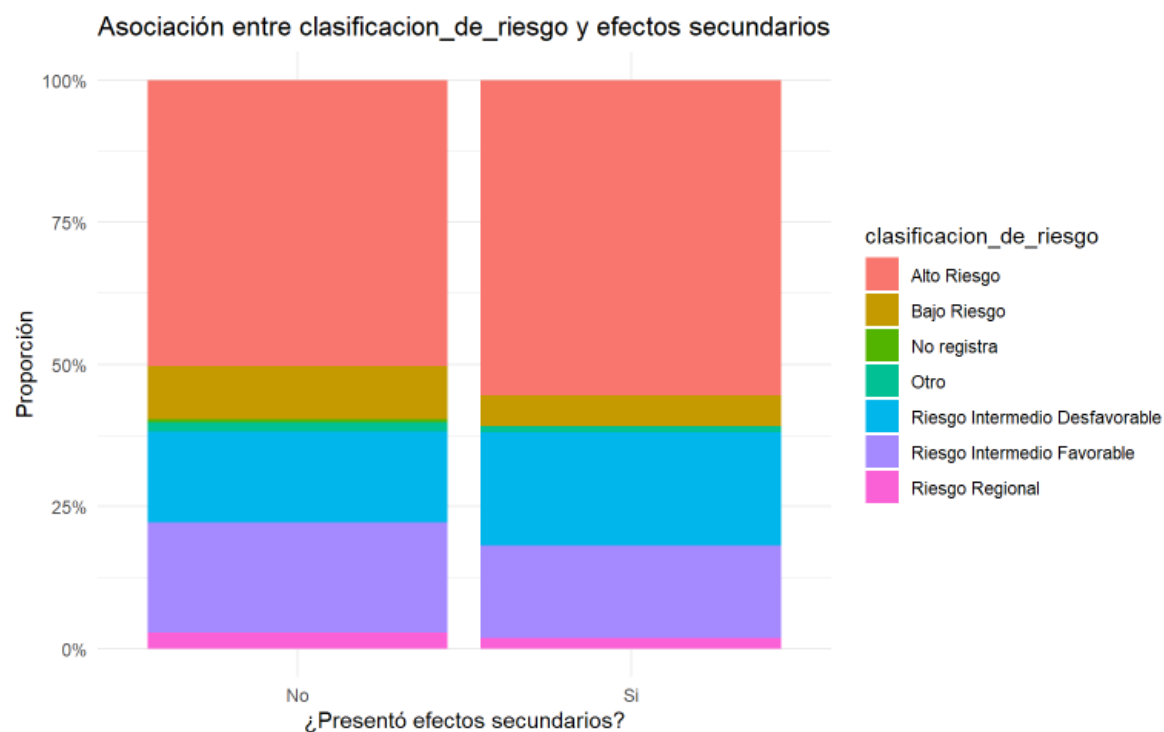
Se observa una un porcentaje importante de la población total (26,8%, $n = 124$) fueron pacientes que presentan hipertensión, y un 16% (74 pacientes) presentaban hipertensión y diabetes al mismo tiempo, esto concuerda con la evidencia en donde se ha observado que los pacientes con diabetes mellitus tenían un mayor riesgo de proctitis inducida por radiación, tanto en incidencia como en gravedad. Lo anterior debido al daño en endotelial y microangiopatía reduciendo el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a los tejidos,

disminuyendo la capacidad de reparación del recto y la vejiga tras el daño por radiación. Los estudios sugieren una asociación con la diabetes mellitus (en menor medida con la hipertensión), sin embargo, deben de ser interpretadas con cautela.

Se observa además en nuestra investigación la relación clara que existe entre la presencia de efectos secundarios en los pacientes operados vs no operados como se mostró en gráficos previos. Por otra parte, llama la atención la tendencia de mayor probabilidad de presentar efectos secundarios en pacientes de alto riesgo y riesgo intermedio desfavorable, mientras que los pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio favorable según la clasificación de la NCCN no presentan mayores efectos secundarios, lo anterior pudiese estar en relación a los campos de tratamiento de radioterapia de cada subgrupo, siendo así que los altos riesgos incluyen en su mayoría la pelvis predisponiendo al tejido sano a mayor toxicidad ($p = 0.29$, prueba utilizada chi-cuadrado).

Gráfico N°15. Asociación entre efectos secundarios y clasificación de riesgo.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



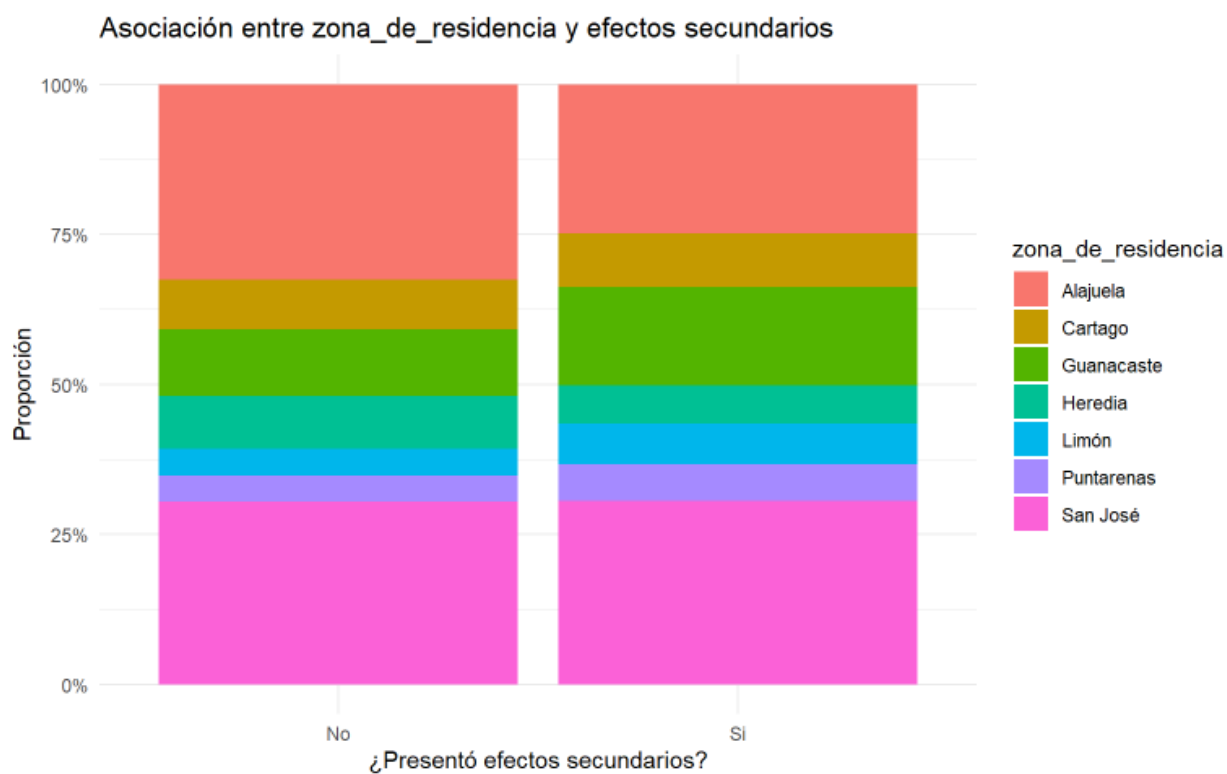
Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Otra observación relevante de nuestra investigación, en relación con la zona geográfica y la presencia de efectos secundarios, es que un porcentaje importante de pacientes que desarrollaron toxicidad provienen de la provincia de Guanacaste, mientras que esta tendencia no se observa en los pacientes que no presentaron efectos adversos.

Este hallazgo adquiere relevancia al considerar que Guanacaste ha sido reportada a nivel nacional como la provincia con la mayor tasa de mortalidad por cáncer de próstata, registrando aproximadamente 22 muertes por cada 100 000 habitantes según estudios del año 2023. Al correlacionar el porcentaje de efectos secundarios con las clasificaciones de riesgo (alto, muy alto y regional), se puede deducir que estos resultados concuerdan con la literatura y los registros de los centros nacionales de estadística ($p = 0.31$, prueba utilizada chi-cuadrado).

Aunque en este estudio no se evaluó la supervivencia global de manera directa, el porcentaje de toxicidad puede relacionarse indirectamente con la calidad de vida y, potencialmente, con la supervivencia de los pacientes.

Gráfico N°16. Asociación entre zona geográfica y presencia de efectos secundarios.
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

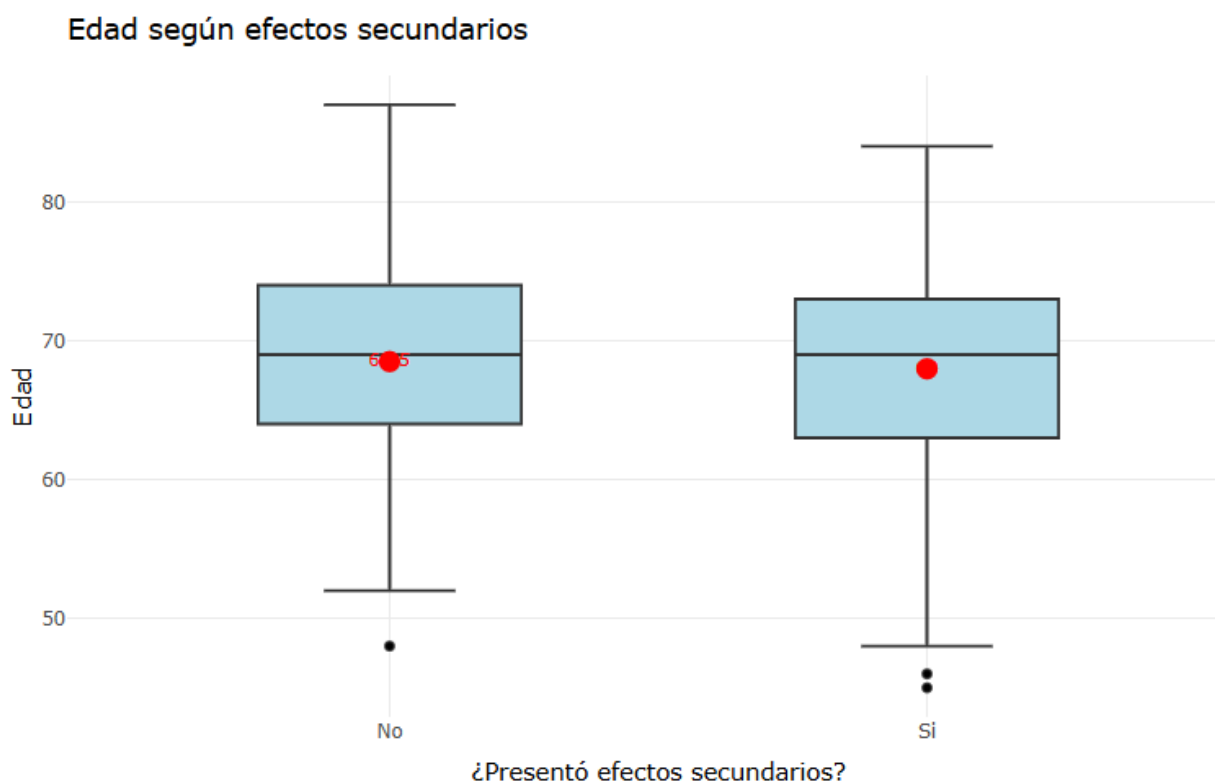


Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

No se observaron diferencias en relación a la edad y la presencia de efectos secundarios, ni se observaron diferencias en el tiempo de protracción en los pacientes que presentaron vs lo que no presentaron efectos secundarios.

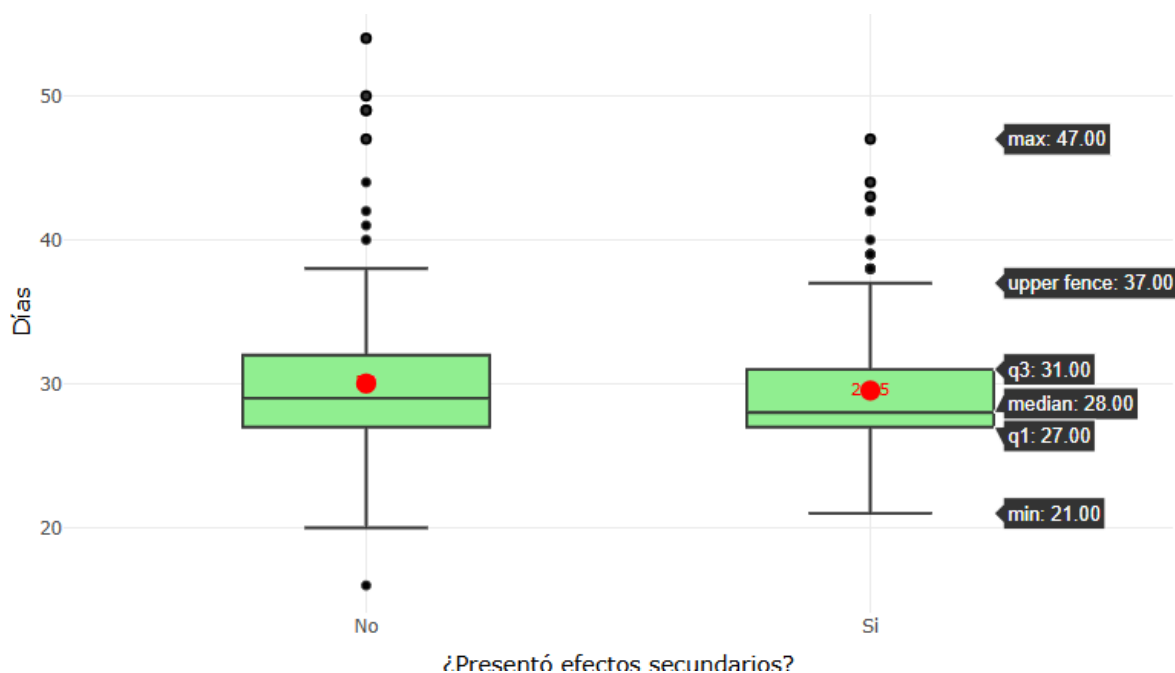
Los pacientes que presentaron toxicidad ya sea aguda o crónica se encuentran entre un tiempo de protracción de 27 a 31 días, con una máxima de duración de 47 días.

Gráfico N°17. Asociación de edad y presencia de efectos secundarios.
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Gráfico N°18. Asociación entre tiempo de protracción y presencia de efectos secundarios. Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



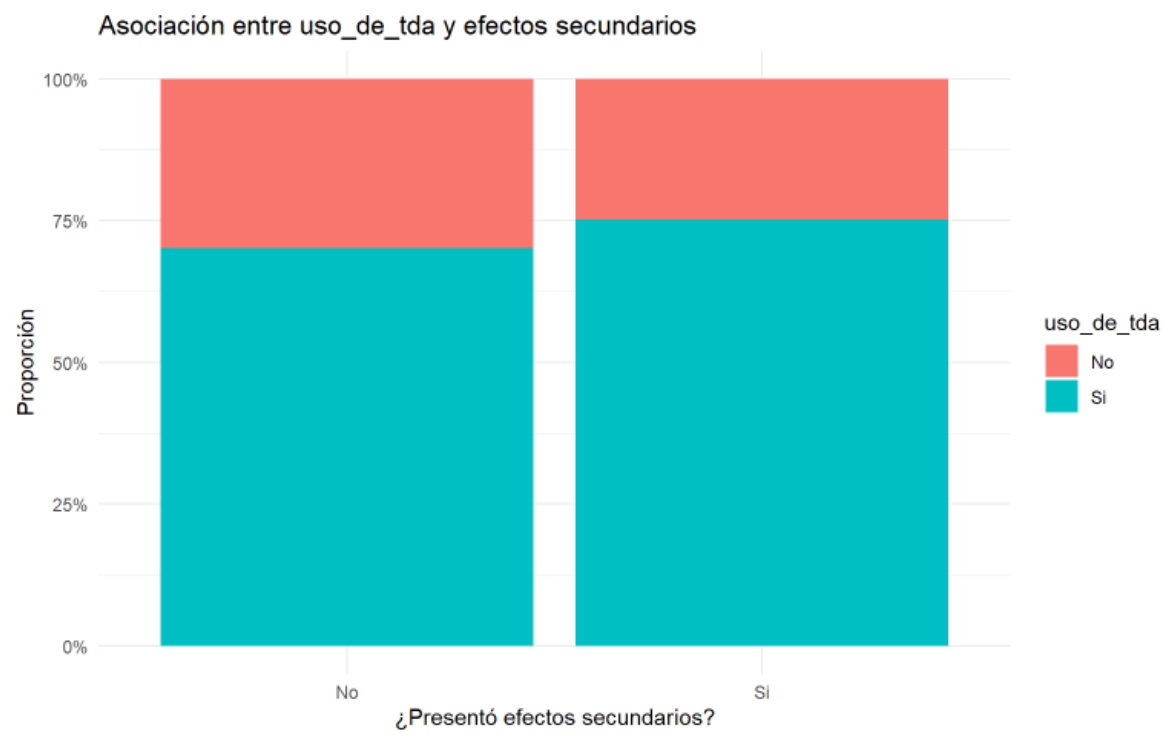
Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Por último, se observó que aquellos pacientes en quienes se prescribió TDA, los efectos adversos eran ligeramente mayor observados que en aquellos que no recibieron (se observa que un 75% de pacientes que si recibieron TDA están asociados a la presencia de efectos secundarios, vs un 70% que no recibieron) ($p = 0.29$, prueba utilizada chi-cuadrado).

Sin embargo, la combinación de radioterapia + TDA se ha observado que podría aumentar el riesgo de toxicidad observada en estudios en donde se realizaban los tratamientos con técnicas antiguas, sin embargo, se ha observado que las técnicas modernas como IMRT podrían mitigar este riesgo incluso con la administración del fármaco.

Gráfico N°19. Asociación de TDA y efectos secundarios.

Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

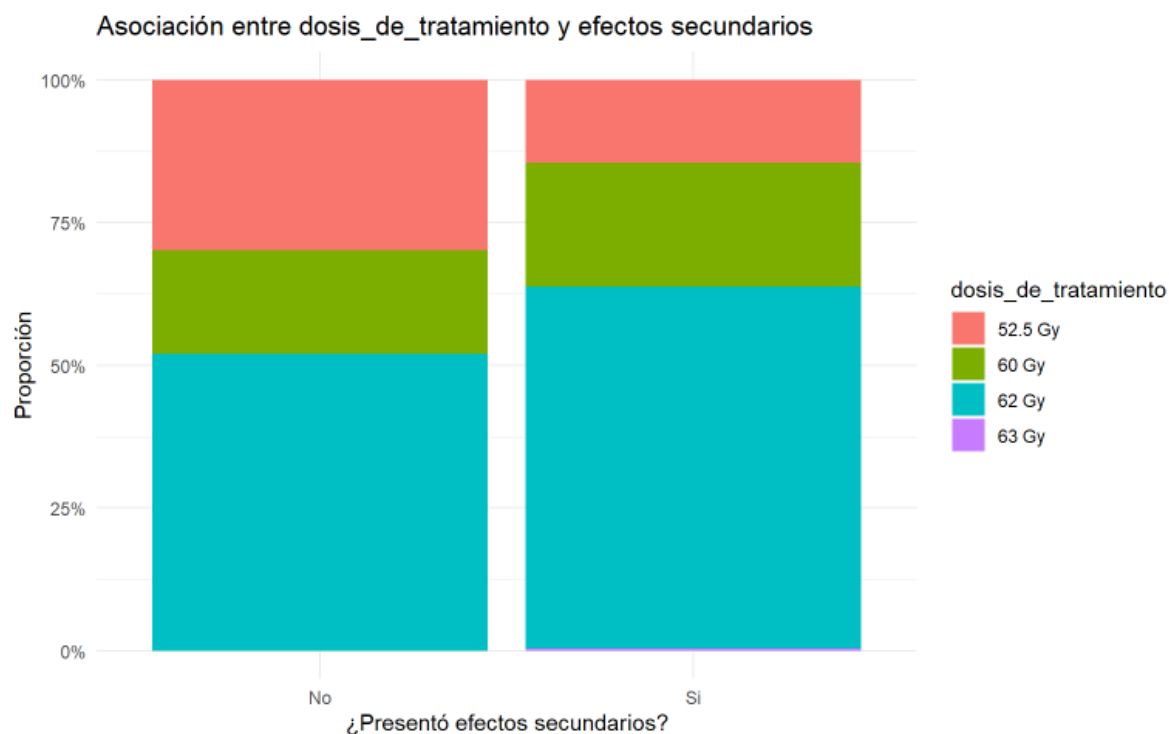


Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Parámetros dosimétricos y efectos secundarios

La dosis de 62 Gy se observó con mayor frecuencia a efectos secundarios seguida por la dosis de 60 Gy, y por último la dosis de 52,5 Gy. Esta relación dosis – respuesta de la radioterapia podría explicarse debido a que a medida que aumenta la dosis administrada, así se incrementa la exposición a los tejidos normales, elevando la probabilidad de toxicidad aguda y crónica, paralelo a lo reportado en estudios internacionales ($p = 0.0006$, prueba utilizada Fisher).

Gráfico N°20. Asociación de dosis de tratamiento y efectos secundarios.
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

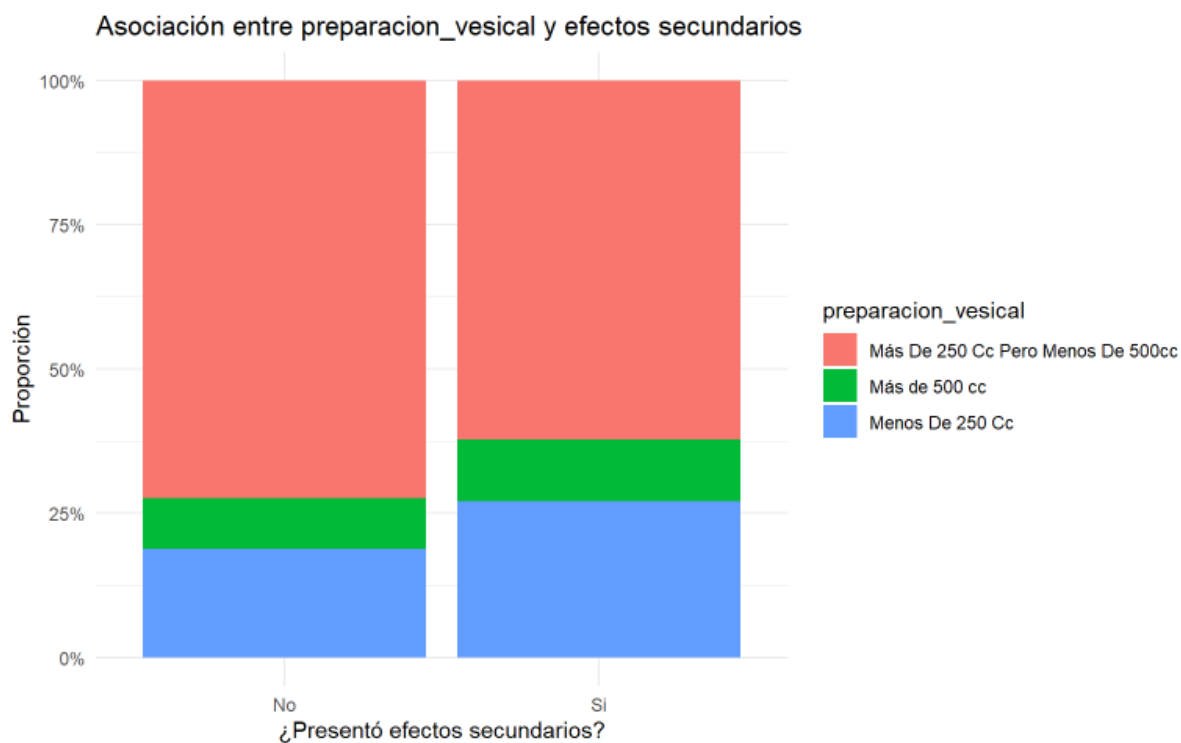


Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

En nuestro estudio no se observaron asociaciones significativas entre el diámetro rectal registrado en la TAC de simulación y la aparición de síntomas. Cabe destacar que, aunque no se registró sistemáticamente para los fines de esta investigación, se observó que algunos pacientes requirieron hasta cuatro sesiones de simulación para obtener imágenes óptimas para la planificación del tratamiento.

Se encontró que los pacientes cuya vejiga presentaba un volumen de orina menor a 250 cc al momento de la simulación tenían una mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios. Este hallazgo refuerza la teoría de que, cuanto más colapsada se encuentra la vejiga, más se aproxima a la zona de tratamiento, recibiendo mayores dosis de radiación y mostrando una mayor variabilidad anatómica entre fracciones. Esta relación podría explicar, al menos en parte, que la disuria haya sido el síntoma agudo más frecuente en nuestra cohorte ($p = 0.0734$, prueba utilizada chi-cuadrado).

Gráfico N°21. Asociación entre preparación vesical y efectos secundarios.
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.



Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

Por último, se observa que el cumplimiento de los *constraints* se asocia directamente con la aparición de efectos secundarios. Específicamente, los pacientes que cumplieron únicamente 2 de las 3 restricciones para recto y vejiga presentaron una mayor incidencia de toxicidad en comparación con aquellos que no desarrollaron efectos adversos tal y como se había mencionado previamente ($p = 0.029$, prueba utilizada Fisher).

Estrategias de manejo empleadas

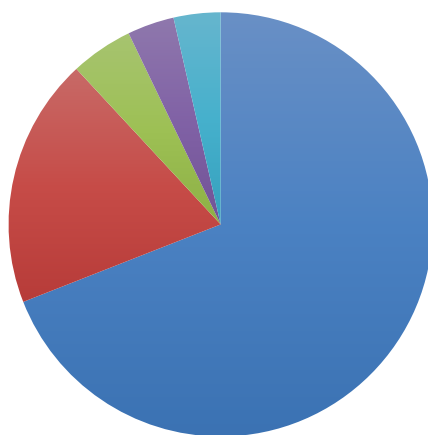
En relación con las diferentes modalidades de tratamiento empleadas frente a los efectos secundarios, se observó que aproximadamente el 30% de los pacientes que reportaron toxicidad recibieron tratamiento médico farmacológico, incluyendo analgesia, antiinflamatorios y antibióticos, entre otros. Un 30% adicional recibió otras modalidades terapéuticas, siendo la terapia con argón plasma para el control de sangrado rectal la más frecuentemente utilizada ($n = 58$), seguida de cistoscopias terapéuticas ($n = 16$), colostomías

(n = 4), tratamiento con cámara hiperbárica (n = 3) y cervicotomía (n = 3). Otras técnicas, como uretrografía retrógrada, dilataciones uretrales y foto-vaporización de próstata, se registraron únicamente en un paciente con toxicidad reportada cada una.

Finalmente, al momento del corte de la investigación, 15 pacientes con proctitis tenían pendiente la realización de estudio endoscópico (colonoscopia) y 2 pacientes con cistitis actínica tenían pendiente cistoscopia.

Gráfico N°22. Inclusión de pelvis en el campo de tratamiento y efectos secundarios.
Servicio de Radioterapia, Hospital México. Enero 2023 a diciembre 2023.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO



■ Terapia argón plasma ■ Cistoscopia terapéutica ■ Colostomía ■ Cámara hiperbárica ■ Cervicotomía

Fuente: Registros médicos de salud, $n = 462$

A continuación, se presenta un cuadro resumen de los resultados obtenidos en la investigación, expresados en términos porcentuales.

Tabla N°21. Características clínicas y detalle del tratamiento y toxicidad por subgrupos.

Variable	Subvariable	62 Gy	60 Gy	52,5 Gy
		N°(%)	N°(%)	N°(%)
Edad	No aplica	~ 70 a.	~ 75 a.	~70 a.
Grupo de riesgo según NCCN	Riesgo bajo	3 (1,10%)	15 (15,95%)	14 (14,53%)
	Riesgo Intermedio Favorable	11 (4,04%)	46 (48,93%)	26 (27,08%)
	Riesgo Intermedio desfavorable	50 (18,03%)	16 (17,02%)	22 (22,91%)
	Riesgo alto	163 (59,9%)	12 (12,76%)	30 (31,25%)
	Muy alto riesgo	37 (13,6%)	3 (3,19%)	2 (2,08%)
	Riesgo regional	7 (2,57%)	2 (2,12%)	1 (1,04%)
Uso de TDA	Sí	253 (93%)	34 (36,17%)	51 (53,12%)
	No	19 (6,9%)	60 (63,82%)	45 (46,87%)
Comorbilidades	Hipertensión	146 (53,6%)	48 (51,06%)	39 (40,06%)
	Diabetes Mellitus	62 (22,7%)	25 (26,56%)	14 (14,05%)
	Tabaquismo	14 (5,09%)	7 (7,44%)	0 (0%)
	Antecedente de RTUP	16 (5,8%)	9 (9,57%)	9 (9,37%)
Pelvis electiva en campos de RT	Sí	223 (81,9%)	23 (24,46%)	37 (38,54%)
	No	48 (17,6%)	71 (75,53%)	59 (61,45%)
Cumplimiento de dosis de restricción	Recto cumple 3 de 3 restricciones	53 (19,48%)	52 (55,3%)	88 (91,66%)
	Vejiga cumple 3 de 3 restricciones	124 (45,58%)	69 (73,40%)	79 (82,29%)
Preparación rectal en tac de simulación	Menor a 5 cm	245 (88,97%)	88 (93,6%)	85 (88,5%)
	Mayor a 5 cm	27 (9,96%)	6 (6,38%)	11 (11,45%)
Preparación vesical en tac de simulación	Menor a 250 cc	65 (23,89%)	28 (29,7%)	17 (17,70%)
	Mayor a 250 cc pero menor a 500 cc	181 (66,5%)	57 (20,9%)	68 (70,31%)
	Mayor a 500 cc	26 (9,55%)	9 (3,30%)	11 (11,45%)
Toxicidades agudas (GI + GU) según CTCAE v5.0	G1	156 (57,32%)	53 (56,36%)	29 (30,18%)
	G2	51 (18,73%)	16 (17%)	10 (10,41%)
	G3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	G4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	G5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Toxicidades crónicas (GI + GU) según CTCAE v5.0	G1	8 (3,03%)	6 (6,373%)	5 (5,2%)
	G2	67 (24,62%)	12 (12,75%)	5 (5,20%)
	G3	7 (2,56%)	1 (1,063%)	2 (2,08%)
	G4	2 (0,73%)	0 (0%)	0 (0%)
	G5	1 (0,36%)	0 (0%)	0 (0%)

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

5.1. Consideraciones generales

En la era de la oncología personalizada, el tratamiento con radioterapia se ha considerado como uno de los pilares de tratamiento en el manejo de cáncer de próstata, por lo que encontrar factores que permitan predecir la toxicidad de los tratamientos oncológicos podría ser considerado para decidir opciones terapéuticas óptimas, minimizando la aparición de complicaciones y efectos secundarios.

La investigación realizada aporta la experiencia en el tratamiento de 462 pacientes que han recibido radioterapia como tratamiento primario, así como adyuvancia o rescate, comparando los resultados obtenidos en materia de toxicidad, de modo similar a estudios pivotaes analizando no solo variables clínicas y patológicas, sino también incluyendo la valoración de parámetros dosimétricos, dosis, volúmenes de tratamiento, entre otros. Los resultados obtenidos deben de interpretarse en el contexto clínico real de un centro de alta volumen.

5.2. Caracterización de la población.

5.2.1. Edad

La población analizada ronda en una media de edad de 69 años. La mediana de edad de nuestra cohorte es altamente comparable a la reportada en los principales estudios de hipofraccionamiento y ultrahipofraccionamiento en cáncer de próstata. Dearnaley D. t al. menciona en uno de los ensayos más grande de hipofraccionamiento (CHHiP trial) una mediana de edad de 69 años (5). Asimismo, el rango etario observado en nuestro estudio (45–87 años) y los cuartiles (Q1=64, Q3=73) se alinean con la distribución de edades descrita en dicho ensayo, lo que sugiere que nuestra población es representativa y comparable con las series publicadas. Esta similitud respalda que la población tratada refleja el perfil epidemiológico típico de pacientes con cáncer de próstata en los centros de referencia.

Tepper JE. et al. se refiere a la edad como a factor más importante asociado al cáncer de próstata (10), ya si bien se pueden tratarse de diversas causas en relación a este factor como la senescencia del sistema inmunitario, mayores niveles de estrés oxidativo, mutaciones genéticas acumuladas aumentado la probabilidad de que el tejido prostático forme cúmulos cancerosos, la exposición prolongada a carcinógenos y la respuesta deficiente al daño del ADN, aún no se dispone de una explicación precisa para esta asociación.

En el año de 2016 el Dr. Puga A. realiza un análisis estadístico en el centro de educación médica e investigaciones clínicas "Norberto Quirno" ubicado en Buenos Aires Argentina documenta una mediana de edad en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de 69.15 años para todo el periodo de investigación, concluyendo que existe un incremento en el número de pacientes mayores de 70 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata en quienes además presentan tumores más agresivos con escala de Gleason mayor o igual a 7, y tumores voluminosos al momento del diagnóstico, reflejando un peor pronóstico (44).

5.2.2. Zona Geográfica

En relación con la distribución geográfica, debe considerarse el sesgo inherente a nuestro estudio, ya que el análisis se limita exclusivamente a la muestra de pacientes tratados en el Hospital México, excluyendo aquellos atendidos en el Hospital San Juan de Dios (HSJD), el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HRACG) y algunos pacientes del Hospital San Vicente de Paúl (HSVP) cuyos controles postratamiento se realizaron en dichos centros. En consecuencia, al no incluir la totalidad de la población nacional, no es posible determinar con certeza la incidencia exacta por provincia. No obstante, el análisis realizado permite ofrecer una estimación representativa de las regiones del país en las que se observa un mayor número de casos de cáncer de próstata, dentro del marco de la población atendida en nuestro centro.

El Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en Costa Rica publica en su boletín de cifras acerca del cáncer en el país para el año 2022 una incidencia de 33,5% de la población costarricense diagnosticada con cáncer de próstata, representando el tumor con mayor incidencia en hombres, con una mortalidad del 15,8% (45), lo anterior agregado al reporte realizado por el Ministerio de Salud en el año 2023 donde informa que la mayor tasa de mortalidad de por cáncer de próstata se encuentra en el área de Guanacaste, registrando para ese año un total de 24 decesos por cada 100.000 hombres, seguido de la provincia de Puntarenas con 24 fallecimientos y Heredia con 18 muertes por cada 100.000 hombres (46).

Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que la población residente en el Área Metropolitana dispone de mayor acceso a los servicios de salud en comparación con las zonas rurales. Asimismo, esta población tiende a concentrarse en estratos socioeconómicos

más altos, presenta mayores niveles educativos, se encuentra más expuesta a programas de tamizaje y suele consultar de manera más oportuna ante la aparición de síntomas.

Lo anterior no solo refleja la realidad nacional, sino que también coincide con la situación observada en múltiples regiones, donde las zonas rurales enfrentan limitaciones estructurales que condicionan un menor acceso a la atención médica, menor cobertura de tamizaje y, en consecuencia, diagnósticos más tardíos, tal como se demuestra en el estudio publicado en el año 2024 por Murillo A. y Chamizo H (47), donde se analiza el cáncer de próstata y su relación con el acceso geográfico a los servicios de salud en Costa Rica (45), observando que las condiciones más favorables de acceso se concentran principalmente en el centro del país, incluyendo los cantones más urbanizados, siendo principalmente el gran área metropolitana, sin embargo conforme la localización se aleja más hacia la periferia, la calidad del acceso disminuye, afectando a los cantones ubicados en la línea fronteriza norte (Upala, los chiles, y la cruz) que fueron los que menor acceso presentan.

5.2.3. Clasificación de riesgo

En esta investigación predominan los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, seguidos por aquellos clasificados como riesgo intermedio desfavorable. Esta distribución es concordante con el perfil de pacientes que son referidos con mayor frecuencia al servicio de radioterapia, dado que los pacientes con bajo riesgo y riesgo intermedio favorable suelen ser manejados mediante vigilancia activa, observación, o bien tratados inicialmente con cirugía, en lugar de radioterapia.

La elevada proporción de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo observada en nuestra cohorte constituye un aspecto relevante para la interpretación de los resultados, particularmente en lo referente a toxicidad y control tumoral. Esta distribución difiere de la mayoría de los ensayos clínicos fase III de hipofraccionamiento, los cuales han incluido predominantemente pacientes de riesgo intermedio, como es el caso del estudio PROFIT, que se limitó exclusivamente a esta categoría, o PACE-B, que excluyó de forma sistemática a pacientes de alto riesgo.

Dentro de los estudios fase III, únicamente CHHiP y HYPRO (35) (37) incorporaron pacientes con enfermedad de alto riesgo, aunque con diferencias importantes en su representación. En CHHiP, los pacientes de alto riesgo correspondieron a una minoría y

fueron principalmente casos considerados de alto riesgo “favorable”, mientras que el estudio HYPRO incluyó una mayor proporción de pacientes de alto riesgo y enfermedad localmente avanzada, lo que se tradujo en una mayor complejidad terapéutica y en un perfil de toxicidad más elevado. Estos hallazgos son consistentes con por Faria et al. (48), donde el hipofraccionamiento en poblaciones de alto riesgo suele asociarse a un mayor desafío en la planificación dosimétrica, mayores volúmenes irradiados y un uso más frecuente de irradiación ganglionar pélvica y terapia de privación androgénica concomitante, factores todos ellos conocidos por influir en la toxicidad observada.

Adicionalmente, estudios fase II que evaluaron esquemas de hipofraccionamiento exclusivamente en pacientes de alto riesgo, como el estudio de Faria et al. (2020), han demostrado que, si bien el control oncológico puede ser comparable al observado en poblaciones de menor riesgo, la incidencia de toxicidad, particularmente gastrointestinal y genitourinaria, tiende a ser mayor, reflejando la complejidad inherente al manejo de este subgrupo.

En este sentido, la mayor proporción de pacientes de alto riesgo en nuestro estudio debe ser considerada al comparar nuestros resultados con los de ensayos clínicos con poblaciones más seleccionadas, y podría explicar, al menos en parte, las diferencias observadas en los perfiles de toxicidad.

5.2.4. Comorbilidades

En nuestro estudio, resulta llamativo que una proporción significativa de los pacientes presentara hipertensión arterial, constituyéndose esta como la comorbilidad más frecuente dentro de la población analizada, registrada en un total de 233 pacientes, y diabetes mellitus presente en 110 pacientes, sin embargo, se asemeja a un estudio realizado en Perú en el año 2024 por en el Hospital Antonio Lorena por Pérez JL. (49), donde se evidencio la hipertensión arterial presente en un 69,4% de la población en estudio, seguido de la diabetes mellitus y la obesidad.

No existe un mecanismo completamente definido que explique la relación entre la hipertensión y el cáncer de próstata. Sin embargo, se han realizado diversos metaanálisis, como el de Liang Z. en 2016 (50) (51), en los que se han planteado varias hipótesis, entre ellas se incluyen la disfunción vascular crónica y el estrés oxidativo, los cuales podrían

favorecer un ambiente pro-tumoral, así como factores hormonales, especialmente la presencia de andrógenos, que podrían generar un vínculo entre ambos procesos. Esto es consistente con el hecho de que tanto la hipertensión como el cáncer de próstata pueden estar modulados por la actividad hormonal.

Por otra parte, la diabetes mellitus ha sido estudiada como un factor relacionado con el cáncer de próstata. Aunque los niveles de testosterona suelen ser más bajos en hombres con diabetes tipo 2, lo que podría reducir ligeramente el riesgo de desarrollar cáncer, otros mecanismos metabólicos parecen contrarrestar este efecto, tales como la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina y los niveles elevados de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1) que podrían favorecer la proliferación celular y la progresión tumoral. De esta manera, la diabetes podría influir en el cáncer de próstata a través de mecanismos metabólicos y hormonales complejos tal como se describe en la revisión y metaanálisis de Feng, et al. en el 2024 (52).

5.2.5. Uso concomitante con TDA

Se observa que el 73,2% (n = 338) de la población se le prescribe análogos de la hormona liberadora de gonadotropina de (LHRH) vs un 26,8% (n = 124) de pacientes que no reciben.

Los análogos de LHRH se utilizan frecuentemente en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado para inducir una castración química, reduciendo los niveles de testosterona y potenciando el efecto de la radioterapia (Smith et al., 2018) (53). La combinación de radioterapia con análogos de LHRH no ha demostrado un incremento significativo en la incidencia de efectos secundarios específicos atribuibles a los análogos mismos; los efectos adversos observados suelen relacionarse más con la radioterapia, sin embargo, algunos estudios sugieren que la supresión androgénica prolongada puede exacerbar la fatiga y afectar la calidad de vida durante el tratamiento con radioterapia, aunque no se ha establecido una interacción directa que aumente la toxicidad gastrointestinal o genitourinaria (Jones et al., 2011) (54). Por lo tanto, aunque ambos tratamientos se emplean de manera complementaria, la evidencia actual indica que los análogos de LHRH no intensifican de forma significativa los efectos secundarios inducidos por la radioterapia, aunque sí pueden contribuir a ciertos síntomas sistémicos asociados a la deprivación androgénica.

5.3. Análisis de toxicidad en relación a las variables dosimétricas.

La evaluación de la toxicidad asociada a diferentes esquemas de radioterapia para el cáncer de próstata ha sido objeto de múltiples estudios, incluyendo CHHiP, HYPO-RT y PROFIT, así como series que incorporan irradiación de la pelvis tal como la de Reis M. en el 2017, Faria et al. 2020 y Moll M. et al 2024 (48) (55) (56). Estas investigaciones permiten comparar la incidencia y gravedad de efectos adversos gastrointestinales y genitourinarios según el tipo y la extensión del tratamiento.

Con respecto a los hallazgos relacionados en materia de toxicidades en nuestra población se observa que un 60,8% de pacientes que presentan algún grado de toxicidad, sin embargo, en nuestra investigación se utiliza tanto la dosis de 60 Gy, 62 Gy (principalmente en el contexto de alto riesgo), así como la dosis de 52,5 Gy en el contexto de pacientes operado.

En los estudios CHHiP, liderado por Dearnaley et al., y PROFIT, publicado por Catton et al., que evaluaron esquemas de hipofraccionamiento moderado en cáncer de próstata localizado, el análisis de toxicidades demostró perfiles comparables al fraccionamiento convencional. El estudio CHHiP comparó un esquema convencional de 74 Gy en 37 fracciones frente a esquemas hipofraccionados de 60 Gy en 20 fracciones y 57 Gy en 19 fracciones, observando que la toxicidad genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) tardía de grado ≥ 2 fue similar entre los distintos brazos, sin un incremento significativo asociado al esquema de 60 Gy en 20 fracciones, el cual se consolidó posteriormente como estándar. Por su parte, el estudio PROFIT evaluó un esquema hipofraccionado de 60 Gy en 20 fracciones en comparación con radioterapia convencional de 78 Gy en 39 fracciones, mostrando tasas de toxicidad aguda y tardía GU y GI comparables entre ambos grupos, con un leve aumento transitorio de la toxicidad urinaria aguda en el brazo hipofraccionado, pero sin diferencias clínicamente relevantes en la toxicidad a largo plazo. En este contexto, resulta pertinente comparar los porcentajes de toxicidad observados en nuestra población tratada con 60 Gy a la luz de estos dos ensayos fase III; no obstante, debe considerarse que la escala utilizada para la medición de efectos adversos en dichos estudios fue la clasificación RTOG, a diferencia de la escala CTCAE v5.0 empleada en nuestra investigación, por lo que se estima necesario presentar previamente un cuadro de equivalencias entre ambas escalas con el fin de facilitar la interpretación comparativa de los resultados.

Tabla N°22. Similitud entre reporte de toxicidad según la escala de la RTOG vs CTCAE v5.0

RTOG	CTCAE v5.0
Grado 0: Sin toxicidad	-
Grado 1: Toxicidad leve	Grado 1: Leve no interfiere con actividades de vida diaria. No amerita tratamiento.
Grado 2: Toxicidad moderada	Grado 2: Moderada, requiere tratamiento médico.
Grado 3: Toxicidad severa	Grado 3: Severa, interfiere con actividades de vida diaria, requiere hospitalización.
Grado 4: Muerte relacionada al tratamiento	Grado 4: Amenazante para la vida
-	Grado 5: Muerte relacionada al tratamiento

Fuente: Elaboración propia según escalas de reporte de toxicidades

Se muestra en la siguiente tabla la comparación de nuestra investigación en relación a estudios pivotaes de hipofraccionamiento con 60 Gy:

Tabla N°23. Comparación de variables con ensayos pivotaes.

Hospital México. Enero 2023 a diciembre de 2023.

Variable	HM (2023) Dosis 60 Gy	CHHiP trial (2016)	PROFIT (2017)
Tipo de Estudio	Observacional	Fase III, no inferioridad	Fase III, no inferioridad
Tamaño de la muestra	94 pacientes	1074 pacientes	608 pacientes
Población de riesgo	Riesgo intermedio Favorable (48,93%) Riesgo Intermedio Desfavorable (17,02%) Riesgo alto (12,76%) Porcentaje menor para muy alto riesgo y riesgo regional	Riesgo bajo (15%) Riesgo Intermedio (73%) Riesgo alto (12%)	Riesgo Intermedio (100%)

Irradiación pélvica	24.46% (n = 23)	No	No
Toxicidad GI aguda ≥ 2	40,41%	38%	16,7%
Toxicidad GU aguda ≥ 2	34,51%	49 %	30,9%
Toxicidad GI crónica ≥ 2	25,7 %	11,9% a 5 años	8.9%
Toxicidad GU crónica ≥ 2	4,5%	11,7% a 5 años	22,2%
Factores de mayor riesgo identificados	Incumplimiento de constraints, Inclusión de pelvis electiva, preparación vesical	No asociación descrita	No asociación descrita
Cumplimiento dosimétrico	52,3% (n = 52) cumplieron 3 de 3 restricciones dosimétricas	No se reporta	No se reporta
Conclusión comparativa	Mayor toxicidad crónica por población compleja, dosis prescrita, factores dosimétricos.	Se describe seguro y eficaz por sus autores	Se describe seguro y eficaz por sus autores

Fuente: Elaboración propia con información obtenida del expediente digital único en salud (EDUS), Red ARIA-HM, y estudios pivotaes.

La comparación entre la serie observacional del Hospital México y los ensayos fase III CHHiP y PROFIT pone de manifiesto que, si bien el esquema de 60 Gy en 20 fracciones ha demostrado ser seguro y eficaz en estudios aleatorizados, los resultados de toxicidad pueden variar de forma relevante cuando se aplica en poblaciones más complejas y en otros contextos clínicos. En particular, la cohorte del Hospital México incluyó una proporción significativa de pacientes con enfermedad de riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo, así como irradiación pélvica electiva en casi una cuarta parte de los casos, factores ausentes en los estudios pivotaes. Esto se refleja en tasas más elevadas de toxicidad GI crónica ≥ 2 , a pesar de las tasas de toxicidad aguda comparables. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la

seguridad del esquema de 60 Gy, pero su extrapolación a poblaciones más heterogéneas requiere una estricta adherencia dosimétrica y una adecuada selección de pacientes para mantener un perfil de toxicidad aceptable.

En concordancia con lo anteriormente expuesto, y de acuerdo con los análisis reportados en estudios fase II (como los realizados por Reis M. (2017), Faria et al. (2020) y Moll M. et al. (2024) (48, 55, 56)), en los cuales se incluyó una mayor proporción de pacientes clasificados como de alto riesgo y se evaluó el perfil de toxicidad asociado a la inclusión de la pelvis en los campos de tratamiento, se presentan a continuación las comparaciones entre dichos estudios y el estudio realizado en nuestro centro, resumidas en la siguiente tabla:

Tabla N°24. Comparación de variables con ensayos Fase II que incluyen irradiación pélvica.

Hospital México. Enero 2023 a diciembre de 2023.

Variable	HM (2023) / Dosis 60 Gy	Reis M. (2017)	Faria et al. (2020)	Moll M (2024)
Tipo de Estudio	Observacional	Fase II	Fase II	Fase II
Tamaño de la muestra	94 pacientes	187 pacientes -Brazo 4 (60 Gy en 20 fracciones (47 Gy a la pelvis) -Brazo 5: 60 Gy en 25 fracciones) -Boost a ganglio sospechoso: 4 Gy.	105 pacientes Dosis: 60 Gy en 20 fracciones (44 Gy a la pelvis)	106 pacientes Dosis: 60 Gy en 20 fracciones (46 Gy a la pelvis)
Población de riesgo	Riesgo intermedio Favorable (17,39%) Riesgo Intermedio Desfavorable (21,73%)	Alto riesgo en brazo 4 Alto riesgo y muy alto riesgo Riesgo regional menor porcentaje	Alto riesgo (100%)	Riesgo intermedio desfavorable (n = 40) Alto riesgo (n = 64)

	Riesgo alto (39,13%) Porcentaje menor para muy alto riesgo (13%)			
Irradiación pélvica	24,46% (n = 23)	Si 100%	Si 100%	Si 100%
Toxicidad GI aguda ≥ 2	13,04%	Brazo 4: 66% Brazo 5: 48%	17,2%	46,7% (Grado 2) 0% (Mayor o igual a grado 3)
Toxicidad GU aguda ≥ 2	8,69%	Brazo 4: 61% Brazo 5: 53%	15,3%	20,0% (Grado 2) 0% (Mayor o igual a grado 3)
Toxicidad GI crónica ≥ 2	13,04 %	Brazo 4: 16,4% Brazo 5: 12,2%	6,7%	7% (Grado 2) 2% (Mayor o igual a grado 3)
Toxicidad GU crónica ≥ 2	4,34%	Brazo 4: 4,8% Brazo 5: 7,3%	9,5%	11% (Grado 2) 0% (Mayor o igual a grado 3)
Factores de mayor riesgo identificados	Incumplimiento de constraints, Inclusión de pelvis electiva, preparación vesical	Duración del tratamiento	No asociación descrita **Uso de terapia argón plasma fue considerada Toxicidad Grado 3	No asociación descrita
Cumplimiento dosimétrico	43, 47 % (n = 10) cumplieron 3 de 3 restricciones dosimétricas	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Conclusión comparativa	Mayor toxicidad crónica por población compleja, dosis	Seguridad ¿? Fomenta mayor investigación	Se describe seguro y eficaz por sus autores	Demuestra toxicidad tardía aceptable

	prescrita, factores dosimétricos.			Factibilidad y seguridad del esquema
--	-----------------------------------	--	--	--------------------------------------

Fuente: Elaboración propia con información obtenida del expediente digital único en salud (EDUS), Red ARIA-HM, y estudios mencionados.

De la tabla anterior y las comparaciones realizadas según los diferentes estudios en fase II con inclusión de la irradiación pélvica, y nuestro estudio, se deduce que en primer lugar los estudios son realizados en poblaciones muy heterogéneas, tanto en el diseño del estudio como en el riesgo oncológico (HM incluye pacientes de riesgo intermedio favorable como desfavorable y alto riesgo, mientras que otros estudios incluyen hasta pacientes operados (Reis M. 2017)).

En segundo lugar, esta comparación evidencia que la toxicidad observada está estrechamente relacionada con la complejidad de la población tratada y la inclusión sistemática de la irradiación pélvica. Mientras que, se observa en base a la tabla anterior que, los estudios con poblaciones predominantemente de alto riesgo y tratamiento pélvico universal muestran mayores tasas de toxicidad aguda, la incidencia de toxicidad crónica clínicamente relevante permanece baja y comparable entre series. Estos hallazgos sugieren que el hipofraccionamiento moderado con irradiación pélvica es factible cuando se aplican adecuados parámetros dosimétricos y un seguimiento adecuado. Además, debe considerarse en esta comparación que la cohorte del estudio de Hospital México es relativamente reducida en comparación con las otras dos, lo cual limita comparaciones certeras, y hay que tener cautela al compararlo con los resultados de otras series como las descritas.

A pesar de lo previamente analizado, es relevante considerar los hallazgos del estudio fase III PACE-B (Dearnley et al., 2020) (38), el cual evaluó el tratamiento con hipofraccionamiento en cáncer de próstata, específicamente con dosis de 62 Gy en 20 fracciones, sin inclusión de radiación pélvica. En este estudio, se reportaron datos significativos sobre la toxicidad asociada a diferentes esquemas de radioterapia. Si bien el protocolo de 62 Gy no es el foco principal del PACE-B, este ensayo proporciona una base comparativa relevante al considerar los efectos del hipofraccionamiento.

En nuestro caso, aunque la mayoría de los ensayos fase III se centran en la dosis de 60 Gy, nuestra población fue tratada con mayor frecuencia con 62 Gy, dosis en la cual se observó un mayor número de efectos adversos relacionados con el tratamiento radiante. No conocemos estudios fase III que comparen la toxicidad en pacientes tratados con esquemas hipofraccionados de 62 Gy en 20 fracciones con inclusión de radiación pélvica. No obstante, a continuación, se presenta una comparación de los hallazgos observados en nuestro estudio con los obtenidos en el estudio PACE-B (Dearnley et al., 2020), que incluye en uno de sus brazos la dosis de 62 Gy, quienes además reportan las toxicidades según la escala de CTCAE. Los resultados comparativos se detallan en la tabla siguiente.

Tabla N°25. Comparación de variables con ensayos PACE-B que incluye dosis de 62 Gy.

Hospital México. Enero 2023 a diciembre de 2023.

Variable	HM (2023) / Dosis 62 Gy	PACE B (2020)
Tipo de Estudio	Observacional	Fase III
Tamaño de la muestra	272 pacientes	432 pacientes (No se detalla que porcentaje recibe 62 Gy o 78 Gy)
Población de riesgo	Bajo riesgo 3 (1,10%) Riesgo intermedio favorable 11 (4,04%) Riesgo intermedido desfavorable 50 (18,03%) Alto riesgo 163 (59.9%) Muy alto riesgo 37 (13,6%) Riesgo regional 7 (2,57%)	Bajo riesgo 38 (9%) Riesgo intermedio 394 (91%)
Irradiación pélvica	223 (81,9%)	No
Toxicidad GI aguda ≥ 2	5,87%	12%
Toxicidad GU aguda ≥ 2	12,86%	27 %
Toxicidad GI crónica ≥ 2	24,97%	3% a 2 años
Toxicidad GU crónica ≥ 2	3,3%	2% a 2 años
Factores de mayor riesgo identificados	Incumplimiento de constraints, Inclusión de pelvis electiva	No asociación descrita

Cumplimiento dosimétrico	15,44% (n = 42) cumplieron 3 de 3 restricciones dosimétricas	No se reporta
Conclusión comparativa	Mayor toxicidad crónica GI por población compleja, dosis prescrita, factores dosimétricos.	Se describe seguro y eficaz por sus autores, sin embargo, en este estudio el objetivo era comparar con ultrahipofraccionamiento (SBRT)
Uso de TDA	Sí	No

Fuente: Elaboración propia con información obtenida del expediente digital único en salud (EDUS), Red ARIA-HM, y estudios pivotales.

Con respecto a lo detallado en el cuadro previo, es importante reconocer que las cohortes no son comparables clínicamente (debido a la clasificación de riesgo, uso de TDA, inclusión de pelvis electiva, otros), teniendo especial cuidado con la interpretación y las comparaciones directas de toxicidad, lo cual obliga a una interpretación contextualizada. Sin embargo, se observa una minoría de efectos agudos en nuestra cohorte aun en el contexto de mayor complejidad de paciente y tratamiento, no así para los efectos crónicos principalmente para la toxicidad gastrointestinal, lo cual puede estar reflejado por una serie de factores los cuales han sido previamente detallados en nuestro análisis, sin embargo, pese a los hallazgos observados a nivel GI, se observa una baja tasa de toxicidad genitourinaria crónica observada manteniendo en este contexto un perfil de seguridad aceptable incluso en escenarios más complejos.

En este contexto es importante documentar que en nuestra población se observó que la dosis mayormente administrada fue 62 Gy (la cual difiere de la dosis estándar utilizada en los brazos de hipofraccionamiento de los grandes estudios (generalmente 60 Gy)), no obstante, la elección de emplear esta dosis en nuestro centro se fundamenta en principios radiobiológicos bien establecidos. En particular, el carcinoma de próstata presenta un coeficiente alfa/beta muy bajo ($\approx 1,5$ Gy), lo que implica que su respuesta al tratamiento es similar a la de los tejidos de repoblación lenta. Bajo este modelo, aumentar la dosis por fracción mejora de manera significativa el control tumoral, ya que tumores con alfa/beta bajo

se benefician proporcionalmente más del hipofraccionamiento (Fowler JF. 2005) (62). Sin embargo, desde la misma perspectiva radiobiológica, también es esperable que un incremento en la dosis por fracción aumente el riesgo de toxicidad, especialmente en órganos con alfa/beta más alto. Esto explica la mayor sensibilidad a los incumplimientos de constraints y un aumento en los efectos secundarios.

Diversos estudios han descrito que los síntomas urinarios irritativos, tales como polaquiuria, urgencia y disuria, corresponden principalmente a toxicidad aguda y son los efectos adversos más frecuentemente observados durante los primeros días o semanas del tratamiento con radioterapia, relacionados con procesos inflamatorios del tracto urinario inferior inducidos por la irradiación (57) (58). En contraste, las alteraciones rectales, incluyendo proctitis crónica, sangrado rectal y cambios persistentes en el hábito intestinal, son consideradas mayoritariamente como complicaciones tardías, pudiendo manifestarse meses o incluso años después de finalizado el tratamiento (59) (60). Esta diferenciación temporal de la toxicidad ha sido ampliamente adoptada en los sistemas de clasificación de eventos adversos, como los criterios RTOG/EORTC.

En términos de toxicidad gastrointestinal, varios informes han correlacionado la dosis recibida por el recto en la radioterapia de próstata con la incidencia de sangrado rectal tardío, por ejemplo, QUANTEC describe que en cuanto más alta es la dosis, menor debería ser el volumen del recto que la recibe para evitar sangrado tardío, sin embargo, el QUANTEC se basa en técnicas como 3D y en fraccionamientos convencionales. En estudios informados de hipofraccionamiento (Ramia P. et al. 2024) (61) proponen límites más estrictos para prevenir el sangrado rectal tardío, además de un cambio en las restricciones de recto y vejiga considerando que la dosis recibida en el hipofraccionamiento es mayor a 2 Gy, y su equivalencia en EQD2 representa más de 3 Gy diarios (por fracción).

Por lo tanto, tomando en consideración lo anterior, se observa que estudios como CHHiP y PROFIT cumplieron con las restricciones más estrictos a nivel rectal de V50 y V40, pero ninguno de los dos satisfizo la de V60 (61). Lo anterior es sumamente importante de reconocer debido a que nuestra investigación demostró que la mayoría de la población a igual que los grandes estudios no cumple con esta restricción, sin embargo y como hallazgo determinante muestra una significancia estadística en cumplir las últimas 3 restricciones vs

cumplir únicamente dos de ellas, aumentando la probabilidad de efectos secundarios en esta última.

A la luz de lo expuesto previamente, en la presente investigación se procedió a la revisión de los planes dosimétricos de los pacientes que presentaron toxicidad grados 3, 4 y 5. Se observó la presencia de puntos calientes localizados en proximidad al borde anterior del recto, con dosis máximas de hasta el 109%. En algunos casos, el máximo puntual de dosis se encontraba directamente en el recto (ver ilustración N°10). Asimismo, en múltiples cone beam computed tomography (CBCT) se evidenció la presencia de aire intrarrectal, lo cual puede atenuar la absorción tisular y favorecer la concentración de dosis en áreas adyacentes (ver ilustración N°11). Por otra parte, en los CBCT se identificó la aprobación de planes no aptos, lo que, asociado a otros factores previamente expuestos, podría incrementar la probabilidad de desarrollar efectos secundarios gastrointestinales.

Por otra parte, se identificó que la última restricción de recto de V60 menor a 3% es imposible de cumplir en casos donde la dosis prescrita sea de 62 Gy, por lo cual se recomienda que se prescriba 100% fuera de recto y en la superposición o traslape de recto y PTV se prescriban dosis superiores al 95% que cumplan la restricción del V60 Gy < 3%.

En la siguiente tabla se observa un resumen de los observado en los planes dosimétricos de pacientes que presentaron mayor toxicidad de nuestra cohorte.

Tabla N°26. Hallazgos dosimétricos de casos de toxicidad mayor a grado 2.

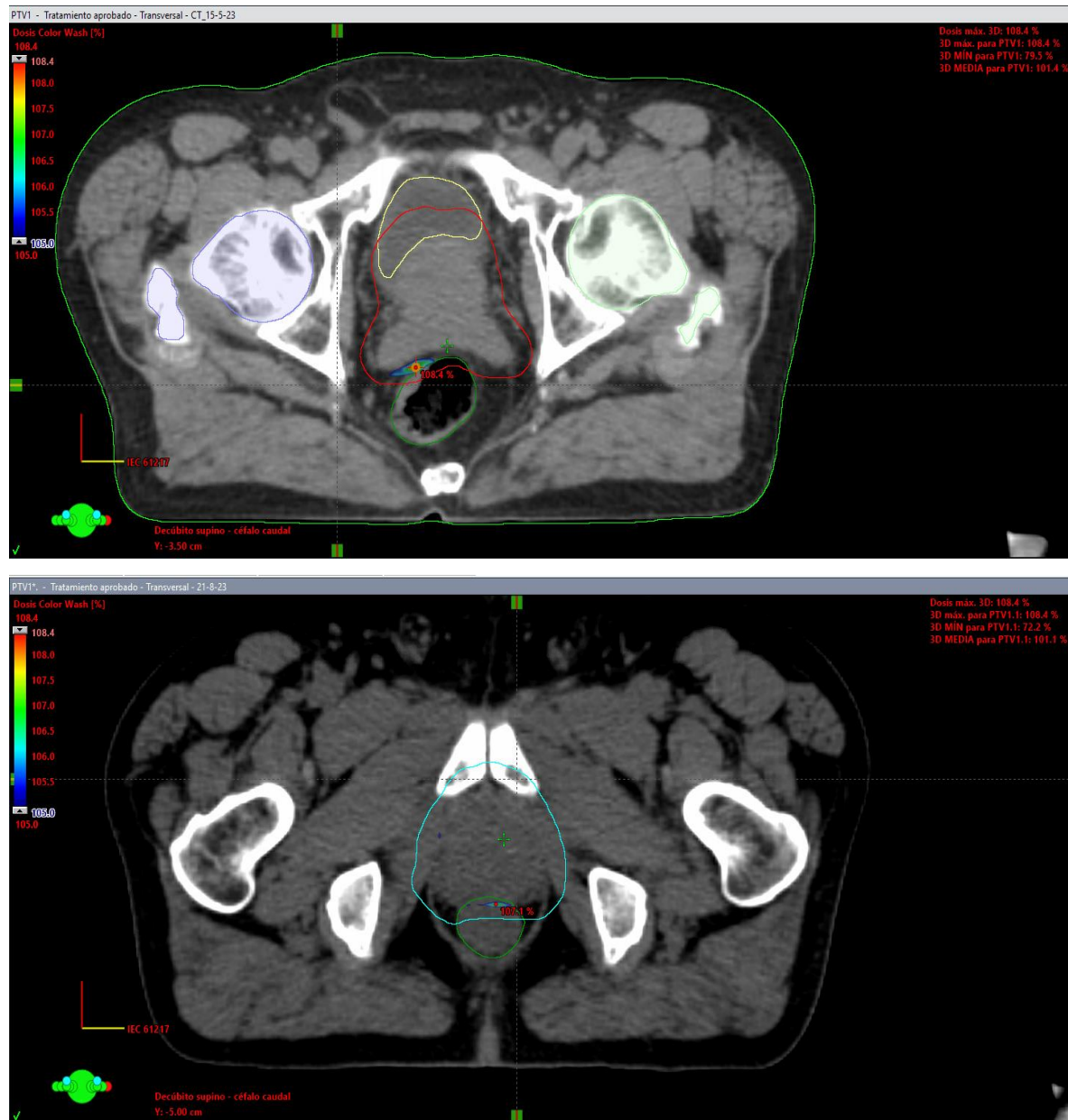
Hospital México. Enero 2023 a diciembre de 2023

N° DE PTE	TOXICIDAD	DOSIS	RESTRICCIONES DE RECTO	EQD2	Máximo puntual	Localización del máximo en el recto	Volumen de recto que recibe dosis prescrita	Presencia de aire	Medida recto	CBCT
TR-177	Grado 3	62 Gy	Cumple 2 de 3 restricciones	75.6	107%	No	6% o 4 cc	Si	4,5 cm AP	Si variación de recto, principalmente en cortes superiores
TR-179	Grado 3	62 Gy	Cumple 2 de 3 restricciones	75.6	108,4%	Si*	3,7% o 1,6cc	Si	3,7 cm AP	8 de 20 CBCT no aptos
TR-196	Grado 4	62 Gy	Cumple 2 de 3 restricciones	75.6	108,7%	No, pero si 106% cerca de recto	2,6% o 1,6 cc	No	3,8 cm	7 de 20 CBCT no aptos
TR-251	Grado 3	60 Gy	Cumple 3 de 3 restricciones	72	107%	Si	2,5% o 1,6 cc	No	2,5 cm	5 de 20 CBCT no aptos
TR-259	Grado 3	62 Gy	Cumple 2 de 3 restricciones	75.6	109%	No, pero si 105 o 106 cerca de pared	5,5% o 2,8 cc	Si	3,6 cm	6 de 20 CBCT no aptos
TR-282	Grado 3	62 Gy	Cumple 1 de 3 restricciones	75.6	108,40%	Si *	8,2% o 3,5 cc	No	2,52 cm	7 de 20 CBCT no aptos
TR-327	Grado 4	62 Gy	Cumple 1 de 3 restricciones	75.6	108,30%	No, pero si 106 dentro de recto	7,5% o 4,1 cc	No	2,4 cm	9 de 20 CBCT no aptos

Fuente: Elaboración propia con información obtenida de la Red ARIA-HM.

Ilustración N°10. Ejemplos de casos con puntos calientes cercanos o dentro de recto.

Hospital México. Enero 2023 a diciembre de 2023



Fuente: Elaboración propia con información obtenida de la Red ARIA-HM.

Ilustración N°11. Ejemplos de CBCT aprobados.

Hospital México. Enero 2023 a diciembre de 2023



Fuente: Elaboración propia con información obtenida de la Red ARIA-HM.

5.4. Estrategias empleadas para el manejo de toxicidades

Durante el seguimiento clínico de los pacientes incluidos en este estudio, se implementaron diversas estrategias terapéuticas para el manejo de toxicidades gastrointestinales, así como genitourinarias derivadas del tratamiento radioterapéutico. Estas intervenciones se adaptaron al tipo de toxicidad, su gravedad, y la respuesta al paciente con el objetivo de aliviar síntomas y revertir complicaciones. Además, cabe mencionar que este aporte se agrega a los resultados internacionales (ya que estos no lo incluyen), permitiendo intuir lo que representa en calidad de vida principalmente para pacientes con toxicidad mayor a grado 2.

La primera línea de intervención, consiste en tratamiento médico conservador, dirigido principalmente a toxicidades leves y moderados. Para los síntomas irritativos se emplearon medidas antiinflamatorias, analgésicos, y algunos requirieron cobertura antibiótica. En casos de toxicidad gastrointestinal se brindaron antiespasmódicos y

antidiarreicos en la mayoría de los casos. Estas medidas fueron suficientes para controlar la sintomatología en un porcentaje importante de pacientes. En toxicidades de mayor intensidad, especialmente proctitis grado 2 o superior, se implementaron terapias locales especializadas o semi invasivas como la aplicación de terapia argón plasma para control de sangrado rectal persistente o presencia de telangiectasias como se describe en los estudios endoscópicos de las personas afectadas.

En el contexto de cistitis actínica severa se recurre a cistoscopia con fulguración.

En casos severos se observa el manejo interdisciplinario con cirugía, gastroenterología, urología y otros en donde se observa en situaciones excepcionales en esta cohorte la intervención quirúrgica incluida la colostomía o cistostomía en algunos escenarios. Algunas complicaciones secundarias al tratamiento radiante se beneficiaron de terapia hiperbárica la cual ha mostrado impacto en la resolución de síntomas secundarios a radioterapia, promoviendo la reparación tisular en contexto de necrosis o fibrosis establecida.

Los avances terapéuticos en el manejo de síntomas observado en nuestro estudio reflejan el enfoque escalonado y multidisciplinario para el tratamiento de las toxicidades asociadas a la radioterapia, permitiendo resolver la mayoría de las complicaciones disminuyendo así la morbilidad y proporcionando una atención integral acorde a las necesidades clínicas del paciente.

Finalmente, estos resultados refuerzan la importancia de una adecuada educación al paciente, una planificación optimizada, una preparación adecuada, el uso de IGRT (con el que cuenta el HM) y por último la importancia de la evaluación interdisciplinaria en el manejo de cáncer de próstata tratado con radioterapia para el manejo de síntomas en relación al mismo.

Finalmente, se considera de suma importancia y la urgencia al mismo tiempo de estudios que amplíen análisis dosimétricos a fondo como lo son la preparación diaria, variabilidad diaria, atenuación de la dosis en pacientes con pérdida de peso, entre otros. La información derivada de esta cohorte constituye una base sólida para mejorar protocolos institucionales y orientar futuras investigaciones sobre toxicidad, calidad de vida y resultados oncológicos.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

La investigación realizada tuvo como propósito caracterizar las toxicidades agudas y crónicas asociadas al hipofraccionamiento en el tratamiento del cáncer de próstata. La cohorte evaluada alcanzó un grado de madurez adecuado para realizar un análisis robusto de los eventos reportados. A partir del procesamiento y la interpretación de los datos obtenidos, es posible derivar conclusiones que no solo reflejan el comportamiento clínico observado en nuestra población, sino que también se alinean con la evidencia disponible en la literatura. En este contexto, se presentan a continuación las principales conclusiones del estudio:

1. Mediana de edad fue de 69 años. Rango etario fue de 45 a 87 años, altamente comparables a los reportados en los principales ensayos de hipofraccionamiento para cáncer de próstata, lo que valida la extrapolación de los hallazgos a poblaciones similares.
2. Más de la mitad de la cohorte (53.5%) fue clasificada como de alto riesgo, lo cual explica el predominio de esquemas de dosis elevadas (62 Gy) y la alta proporción de tratamientos que incluyen pelvis en los volúmenes planificados.
3. La toxicidad aguda se presentó en más de la mitad de los pacientes, siendo la disuria el síntoma predominante (30,7%) seguida de la diarrea y la colitis.
4. Toxicidad crónica más frecuente fue la proctitis (18,6%) con una proporción relevante de casos grado 2, así como un caso 5 documentado.
5. Factores clínicos como la diabetes mellitus y la hipertensión se asociaron a mayor riesgo de proctitis, coherente con la literatura que describe microangiopatía (predominio diabético) con daño tisular subsecuente. Análisis de datos considerarlos con cautela ya que depende de otros factores asociados
6. La condición clínica (operado vs no operado), influye significativamente en la presentación de toxicidad. Los pacientes tratados con radioterapia primaria presentaron más disuria y proctitis que los tratados con radioterapia adyuvante / rescate con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.0132$ y $p = 0.01$, respectivamente), confirmando la existencia de una asociación entre modalidad terapéutica y toxicidad.

7. El desempeño de la radioterapia en el estudio mostro su importancia tanto a nivel de tratamiento primario (79.0%) como en el contexto postoperatorio (adyuvancia o rescate) para el control oncológico.
8. El volumen vesical en la simulación muestra un impacto en los efectos secundarios presentes ya que pacientes con volúmenes vesicales menores a 250cc presentaron mayor toxicidad, confirmado la importancia de la preparación vesical adecuada para reducir dosis a la vejiga.
9. El cumplimiento parcial de restricciones dosimétricas (constraints) se asoció de manera estadísticamente significativa con mayor toxicidad, especialmente cuando solo se cumplieron 2 de 3 restricciones de recto y vejiga.
10. La inclusión de la pelvis aumenta la probabilidad de toxicidad (no alcanza significancia estadística en nuestro estudio (63% vs 55%, $p = 0.128$), sin embargo, se observa mayor toxicidad al ampliar el campo de tratamiento a ganglios pélvicos.
11. Se observaron los planes dosimétricos de los casos con mayor grado de toxicidad observando presencia de puntos calientes en proximidad al recto o dentro del mismo.
12. La presencia de aire intrarrectal durante el tratamiento puede alterar la distribución real de dosis, dado que el aire presenta una menor densidad electrónica y, por ende, una menor atenuación del haz de radiación. Esto puede generar un aumento de la dosis depositada en la interfase aire-tejido, favoreciendo la aparición de puntos calientes locales no contemplados en la planificación dosimétrica. En consecuencia, aun cuando las restricciones dosimétricas rectales sean cumplidas en el plan, la dosis efectiva recibida por la mucosa rectal podría ser mayor, lo que se asocia a un incremento en la probabilidad de toxicidad gastrointestinal.
13. Las estrategias de manejo empleadas para el control de toxicidades tardías indican que una parte sustancial de eventos secundarios requirió intervenciones invasivas o semi invasivas, como lo son el argón plasma, cistoscopias, y colostomías, lo que subraya la importancia de mejorar en estrategias de prevención.

6.2.Recomendaciones

Con base en los hallazgos obtenidos y en las oportunidades de mejora identificadas durante el análisis, se formulan recomendaciones orientadas a optimizar la detección y el manejo oportuno de eventos adversos, así como a estandarizar procesos que favorezcan una atención más eficiente y segura. A continuación, se presentan las siguientes:

1. Reforzar la educación al paciente, valorar la implementación de recordatorios, apps o códigos QR para asegurar cumplimiento de preparación antes de cada sesión.
2. Documentar toxicidades según la escala de CTCAE en expediente digital en salud para una adecuada comprensión, así como para futuras investigaciones.
3. Realizar auditorías programadas para asegurar un cumplimiento del protocolo de manejo de tumores urológicos.
4. Verificación previa a cada sesión mediante check-list y registro en ARIA.
5. Optimizar el cumplimiento de los constrains dosimétricos como la priorización de las restricciones, tanto rectal como vesical.
6. Reforzar la importancia de evitar la presencia de puntos calientes en proximidad al recto o dentro del mismo, así como de realizar las correcciones necesarias en aquellos escenarios en los que el paciente no se encuentre adecuadamente preparado, con el fin de disminuir la probabilidad de toxicidad, particularmente en situaciones como la aprobación de CBCT no aptos.
7. Fortalecer la vigilancia y el manejo temprano de toxicidades, tal como asegurar el control de citas intratratamiento y/ o controles crónicos.
8. Utilizar el esquema de 62 Gy de forma más selectiva en pacientes con factores clínicos favorables, así como la inclusión pélvica profiláctica.
9. Desarrollar estudios prospectivos sobre parámetros dosimétricos como variabilidad de volumen rectal, vesical, desplazamientos prostáticos y correlación con toxicidad.
10. Realizar estudios de supervivencia libre de recaída y supervivencia general entre radioterapia primaria y adyuvante, o bien comparaciones entre normofraccionamiento e hipofraccionamiento.

11. Diseñar intervenciones preventivas como la opción de implementar espaciadores perirrectales como hidrogeles en pacientes seleccionados.
12. Crear vías claras de contacto entre radioterapia, urología y gastroenterología (por ejemplo, mediante correo electrónico institucional o mensajería directa, entre otros), para facilitar el reporte oportuno de casos que requieran intervenciones prioritarias. En caso de no ser posible implementar referencias estandarizadas, por ejemplo, bajo técnicas de comunicación asertiva como el modelo SBAR utilizado en otras latitudes (S: situación (lo que está sucediendo), B: background (antecedente relevante), A: assesment (grado de toxicidad y hallazgo clínico), R: Recommendation (solicitud específica)). con la finalidad de establecer prioridad sobre otras referencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón A, Guzmán P, Murphy JD. Epidemiological Patterns of Common Cancers in Costa Rica: An Overview up to 2020. *Open Journal of Social Sciences*. 2023 Jun 29;11(6):500-517. doi:10.4236/jss.2023.116033. PMID: PMC10475317.
2. Aronowitz JN, Grimard L, Robison R. Precedence for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2011 May-Jun;10(3):201-207. doi:10.1016/j.brachy.2010.07.001. PMID: 20729153.
3. Boladeras A, Martinez E, Ferrer F, Gutiérrez C, Villa S, Pera J, Guedea F. Localized prostate cancer treated with external beam radiation therapy: long-term outcomes at a European comprehensive cancer centre. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016 May-Jun;21(3):181-187. doi:10.1016/j.rpor.2015.12.002. PMID: PMC5002031; PMID: 27601948.
4. Wallner LP, Anselmo DM, Durand JB, et al. Prostate-specific antigen bounce after permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2005 Oct-Dec;4(4):265-271. doi:10.1016/j.brachy.2005.04.014. PMID: 16076699.
5. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1047–1060. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4. PMID: 27339115; PMID: PMC4961874.
6. Karlsson M, Nilsson P, Widmark A, et al. Ultra-hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: 10-year outcomes of the HYPO-RT-PC phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025 May;26(5):623–633. doi:10.1016/S1470-2045(25)00094-0.
7. Van As N, Dearnaley D, Khoo V, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1047–1060. doi:10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
8. Wilt TJ, MacDonald R, McLeod DG, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer: 29-year follow-up. *N Engl J Med*. 2018 Oct;379(16):1499–1507. doi:10.1056/NEJMoa1807801.

9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660. PMID: 33538338.
10. Tepper JE, Foote RL, Michalski JM, Gunderson LL, editors. *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 1631 p.
11. McNeal JE. Prostate zonal anatomy: an historical perspective. In: *The Prostate: Vol 1, No 1*. 1980. p. 3–13.
12. Chen H, Fang S, Zhu X, Liu H. Cancer-associated fibroblasts and prostate cancer stem cells: crosstalk mechanisms and implications for disease progression. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1412337. doi:10.3389/fcell.2024.1412337
13. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2022: estimaciones de incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer en el mundo*. Lyon: IARC; 2022 [citado 10 Nov 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
14. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). *Boletín estadístico: Población y salud, 2022*. San José: INEC; 2022 [citado 10 Nov 2025]. Disponible en: <https://www.inec.cr/>
15. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 May 27 [cited 2025 Nov 10]. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571321/>
16. Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J Endocrinol Invest*. 2011;34(3):232-243. doi:10.1007/BF03347072
17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1445-51.
18. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):433-9.

19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 1.2025, December 4, 2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024.
20. Epstein JI; Grading Committee of the International Society of Urological Pathology. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52.
21. Cornford P et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2024 Aug;86(2):148-63. doi:10.1016/j.eururo.2024.03.027.
22. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi MR, Joo S, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int*. 2017 Apr;120(6):793–798.
23. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Accuracy of conventional imaging and PSMA PET for lymph node staging in prostate cancer: a prospective multicenter study. *Eur Urol*. 2022;82(4):333–342.
24. Vásquez Rivas W. Historia de la Radioterapia en el Tratamiento del Cáncer de Próstata. *Rev Guatem Urol*. 2022;10(1):3-6. doi:10.54212/27068048.v10i1.132.
25. Zaorsky NG, Harrison AS, Trabulsi EJ, Gomella LG, Showalter TN, Hurwitz MD, Dicker AP, Den RB. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017;123(3): P. [Nota: completar páginas según la edición]. doi:10.1016/j.radonc.2012.12.009.
26. Linares Mesa N, Rico Pérez JM, Lorenzo Gómez MF. Indicaciones y toxicidad de la radioterapia en cáncer de próstata. Controversia frente a cirugía. *NPunto – Revista para profesionales de la salud*. 2021 Ene; IV(34):45-72. doi:10.54212/27068048.v10i1.132.
27. Spratt DE, Zumsteg Z, Ghadjar P, Romero J, Morgan TM, Sweeney CJ, et al. Adjuvant versus Early Salvage Radiotherapy following Radical Prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised controlled phase 3 trial. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1444-1455. doi:10.1056/NEJMoa1606221.

28. Hamdy FC et al. for the ProtecT Study Group. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27;388(17):1547-1558. doi:10.1056/NEJMoa2214122.
29. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-Year Outcomes Following Permanent Prostate Brachytherapy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2008;179(Suppl):S20–S24. doi:10.1016/j.juro.2008.03.133
30. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):57-64. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.07.1382
31. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, Prakash G, Pal M, Menon S, Phurailatpam R, Mokal S, Chaurasiya D, Popat P, Sable N, Agarwal A, Rangarajan V, Joshi A, Noronha V, Prabhash K, Mahantshetty U. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1234-1242. doi:10.1200/JCO.20.03282
32. Spreatt DC. Et al. NCCN Prostate Cancer Panel. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) — Prostate Cancer, Version 3.2026.
33. Brand DH, Kirby AM, Yarnold JR, Somaiah N. How low can you go? The radiobiology of hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(5):280–287. doi:10.1016/j.clon.2022.02.009
34. Imbaquingo-Cabrera A, León Micheli B, Segovia N, Cevallos E, De los Reyes L. Radioterapia hipofraccionada para cáncer de próstata localizado: ¿Menos tiempo de tratamiento es mejor? Revisión narrativa. *Oncología (Ecuador)*. 2021;31(1):1–14. doi:10.33821/539
35. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al.; CHHiP Trial Management Group. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the

- randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047–1060.
36. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al.; PROFIT Investigators. What is PROFIT Moderately hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Current Oncology Reports.* 2017
 37. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): long-term results of a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10196):385–395.
 38. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Birtle A, Bol G, et al.; PACE-B investigators. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy (SBRT) for prostate cancer: early toxicity results from the PACE-B trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1531–1543.
 39. Mollà M, Biete A, Piqué JM, Panés J. Lesiones intestinales de la radioterapia. *Gastroenterología y Hepatología.* 2001;24(9):454-460.
 40. Liu Bejarano H, Barrera Bolaños F, Sarria Bardales G, Valdivia Leonardo D. Proctitis crónica hemorrágica por radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú, 2011-2013. *Rev Gastroenterol Peru.* 2019;39(4):329-334. doi:10.47892/rgp.2019.394.995
 41. Helissey C, Cavallero S, Brossard C, Dusaud M, Chargari C, François S. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic perspectives. *Cells.* 2020;10(1):21. doi:10.3390/cells10010021
 42. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. Bethesda (MD): NCI; 2017 Nov 27
 43. Koontz BF, editor. Radiation Therapy Treatment Effects: An Evidence-Based Guide to Managing Toxicity. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2025. ISBN 978-0826101709.
 44. Puga AJ, Haiquel L, Brignone JI, Capiel L, Rovegno A. La edad se asocia con mayor incidencia de cáncer de próstata y con tumores más agresivos. *Rev. Argent Urol.* 2016;81(3).

45. Ministerio de Salud de Costa Rica. *Fallecimientos por cáncer de próstata reportan leve disminución en el 2022*. San José (CR): Ministerio de Salud; 17 nov 2023. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/60-noticias-2023/1715-fallecimientos-por-cancer-de-prostata-reportan-leve-disminucion-en-el-2022>
46. Murillo-González A, Chamizo-García H. Análisis espacial de mortalidad por cáncer de próstata y su relación con el acceso geográfico a los servicios de salud por cantón en Costa Rica, 2010-2016. *Rev. Geog Amer Central*. 2024;72:35-58. doi:10.15359/rgac.72-1.1
47. Faria S, et al. Long-term results of moderate hypofractionation to prostate and pelvic nodes plus androgen suppression in high-risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2020.
48. Pérez JL. Relación entre cáncer de próstata y factores de riesgo metabólicos en pacientes del servicio de urología del Hospital Antonio Lorena Cusco 2024 [tesis]. Cusco: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2024.
49. Liang Z, Xie B, Li J, Wang X, Wang S, Meng S, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:31358. doi:10.1038/srep31358.
50. Buso C, Maraschio M, Adad A, Cela C, Croxatto E, Figueroa J, et al. Diabetes y cáncer de próstata, una relación ambigua de dos patologías de alta prevalencia mundial. *Rev. Argent Urol*. 2020;84(2):27-33.
51. Drab A, Wdowiak K, Kanadys W, Zajączkowski K, Koczkodaj P, Religioni U, Borowska M, Łoś M, Lozano-Lorca M. Diabetes Mellitus and Prostate Cancer Risk—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024;16(23):4010. doi:10.3390/cancers16234010
52. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1400–1410.
53. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Sartor O, Sandler HM, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:1051–1059.

54. Reis Ferreira M, Khan A, Thomas K, Truelove L, McNair H, Gao A, Parker CC, Huddart R, Bidmead M, Eeles R, Khoo V, van As NJ, Hansen VN, Dearnaley DP. Phase 1/2 Dose-Escalation Study of the Use of Intensity Modulated Radiation Therapy to Treat the Prostate and Pelvic Nodes in Patients With Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(5):1234-1242. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.041.
55. Moll M, Goldner G. Assessing the toxicity after moderately hypofractionated prostate and whole pelvis radiotherapy compared to conventional fractionation. *Strahlenther Onkol*. 2024;200(3):188–194. doi:10.1007/s00066-023-02104-7.
56. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–1346.
57. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A. 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(4):1124–1129.
58. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10–S19.
59. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury—a complex “wound”. *Radiother Oncol*. 2002;63(2):129–145.
60. Ramia P, Kobeissi JM, Mkanna A, Shahine B, Makke Z, Hilal L, Mahmoud D, Mohammed M, Olleik F, Geara F, Youssef B. CHHiP vs PROFIT for Localized Prostate Cancer: A Retrospective Dosimetric Comparison of Organs at Risk. *Appl Radiat Oncol*. 2024 Sep. 1; (3):24-31. doi:10.37549/ARO-D-24-00017.
61. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer includes new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*. 2005;44(3):265–276.
62. Moll M, Goldner G. Assessing the toxicity after moderately hypofractionated prostate and whole pelvis radiotherapy compared to conventional fractionation. *Strahlenther Onkol*. 2024;200(3):188-194. doi:10.1007/s00066-023-02104-7.
63. Reis Ferreira M, Khan A, Thomas K, Truelove L, McNair H, Gao A, et al. Phase 1/2 dose-escalation study of the use of intensity modulated radiation therapy to treat the

- prostate and pelvic nodes in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(5):1234-1242.
64. Faria S, et al. Long-term results of moderate hypofractionation to prostate and pelvic nodes plus androgen suppression in high-risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2020.
65. Hypofractionated dose escalation radiotherapy for high-risk prostate cancer: the survival analysis of the Prostate Cancer Study-5 (PCS-5), a GROUQ-led phase III trial. *Eur Urol.* 2024. doi:10.1016/j.eururo.2024.08.032.