



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

TEMA

**“RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTES DE
ORQUIECTOMÍA SUBCAPSULAR O LEUPROLIDE PARA
CÁNCER DE PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO”**

AUTOR

MD. JOSÉ LUIS SABANDO MENDOZA

TUTOR

DR. ALEX SEGUNDO RAMIREZ GAONA

AÑO

2021

GUAYAQUIL - ECUADOR

MODELO APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 23 de septiembre de 2021

Sr. Doctora
Gisella Ruiz Ortega, MSc
Gestora General de Posgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil
Ciudad

De mi consideración:

Por medio del presente informo a usted, sobre el **TRABAJO DE TITULACIÓN** presentado por el **DR. JOSÉ LUIS SABANDO MENDOZA** de la Especialización de Urología, cuyo tema es: **“RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTES DE ORQUIECTOMÍA SUBCAPSULAR O LEUPROLIDE PARA CÁNCER DE PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO”**, el mismo que se ha procedido a la revisión pertinente a mi asignado y cumple con los parámetros establecidos en las normas vigentes por la Universidad de la resolución **RPC-SO-15-No.298-2017**.

Por tal motivo, el proyecto final de investigación antes mencionado está debidamente aprobado, para que pueda continuar con el proceso respectivo.

Particular que comunico a usted para los fines pertinentes.

Atentamente



Formado electrónicamente por:

MARIA
GISELLA RUIZ

Dra. Gisella Ruiz Ortega
REVISOR METODOLÓGICO

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 13 de septiembre del 2021

MSc. Alfredo Yagual Velastegui
**Coordinador de Posgrado de la
Universidad de Guayaquil**

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada **"Radioterapia con Neoadyuvancia Concurrente de Orquiectomía Subcapsular o Leuprolide para Cáncer de Próstata de Muy Alto Riesgo"** del postulante **Dr. JOSE LUIS SABANDO MENDOZA**, de la Especialidad en **UROLOGIA**, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento *(opcional según la modalidad)*
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el/os postulante está apta para continuar con el proceso.

Atentamente,



Firmado digitalmente por:
**ALEX SEGUNDO
RAMIREZ GAONA**

TUTOR

DR. ALEX RAMIREZ GAONA, Esp

C.I 0909541617

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado Dr. **ALEX RAMIREZ GAONA, Esp.**, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **Dr. JOSE LUIS SABANDO MENDOZA, C.C.: 1308498011**, Con mi respectiva supervisión como requerimiento para la obtención del título de **ESPECIALISTA EN UROLOGIA**.

Se informa que el trabajo de titulación: "Radioterapia con Neoadyuvancia Concurrente de Orquiectomía Subcapsular o Leuprolide para Cáncer de Próstata de Muy Alto Riesgo", ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio URKUND quedando el 1% de coincidencia.



Firmado digitalmente por:
**ALEX SEGUNDO
RAMIREZ GAONA**

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DR. ALEX RAMIREZ GAONA, Esp.

Document Information

Analyzed document	2021 Radioterapia con Neoadyuvancia Concurrente de Orquiectomía Subcapsular o Leuprolide Para Tratamiento Del CPMAR pro.doc (D112588968)
Submitted	9/14/2021 9:33:00 PM
Submitted by	
Submitter email	pepeluchodr@hotmail.com
Similarity	1%
Analysis address	alex.ramirezg.ug@analysis.orkund.com

Sources included in the report

W

URL: <https://www.cigna.com/es-us/individuals-families/health-wellness/hw/temas-de-salud/orquiectoma-para-el-cncer-de-prstata-hw77950>
Fetched: 9/14/2021 9:35:00 PM

 3

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO**



MEMORANDO Nro. 345 GGP.FCM.UG-Tem

Agosto 17 de 2021

Doctor
JOSÉ LUIS SABANDO MENDOZA
298-URO-00001
NORMATIVA **RPC-SO-15-No.298-2017**

Continuando con el proceso de titulación según Reglamento de Reconocimiento Académico para el Ejercicio profesional de los médicos que requieran registrar una especialidad de hecho en la Universidad de Guayaquil de la resolución **RPC-SO-15-No.298-2017**, comunico a usted que el tema del TRABAJO DE TITULACIÓN MODALIDAD "ANÁLISIS DE CASOS":

"Radioterapia con neoadyuvancia concurrente de orquiectomía subcapsular o leuprolide para cáncer de próstata de muy alto riesgo"

Tutor: Dr. RAMIREZ GAONA ALEX SEGUNDO

Ha sido revisado, modificado y aprobado el 14 de agosto del 2021, por lo tanto, puede continuar con la ejecución del mismo de acuerdo a la normativa establecida.

Atentamente,



Formado electrónicamente por:

**MARIA
GISELLA RUIZ**

Dra. Gisella Ruiz Ortega, MSc
GESTORA GENERAL DE POSGRADO

Elaborado por: Lcda. Iris Cornejo S
Revisado y Aprobado Por: Dra. Gisella Ruiz O



HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO

COORDINACIÓN GENERAL DE DOCENCIA

GUAYAQUIL, 15 DE SEPTIEMBRE DEL 2021

CERTIFICADO

Por la presente certifico que el **DR. JOSE SABANDO MENDOZA**, con CED. ID. # 1308498011, realizó su trabajo de investigación con el tema de: **RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTES DE ORQUIECTOMIA SUBCAPSULAR O LEUTROLIDE PARA CÁNCER DE PROSTATA DE MUY ALTO RIESGO**, desde Enero del 2009 hasta el 31 de Agosto del 2020., Exposgradista en el área de **UROLOGÍA**, usando las bases de datos que consta en el **HOSPITAL DE ESPECIALIDADES TEODORO MALDONADO CARBO.**, con **AUTORIZACIÓN** correspondiente de Docencia y área de Estadística.

Atentamente,



Firmado digitalmente por:
**CARLOS ENRIQUE
MAWYIN MUÑOZ**

MGS.CARLOS MAWYIN MUÑOZ
COORDINADOR GENERAL DE DOCENCIA



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTES DE ORQUIECTOMÍA SUBCAPSULAR O LEUPROLIDE PARA CÁNCER DE PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO

AUTOR: Md. José Luis Sabando Mendoza		TUTOR: Dr. Alex Segundo Ramírez Gaona	
INSTITUCIÓN: Universidad De Guayaquil		REVISOR: Dra. Gissella Ruiz Ortega	
ESPECIALIDAD: Urología		FACULTAD: Ciencias Médicas	
FECHA DE PUBLICACIÓN:		No. DE PÁGS.: 45	
ÁREAS TEMÁTICAS: Cáncer de Próstata			
PALABRAS CLAVE: Cáncer de Próstata. Tratamiento. Radioterapia. Leuprolide. Orquiectomía Subcapsular Bilateral.			
RESUMEN: Antecedentes: El cáncer de próstata de muy alto riesgo (CPMAR) es una neoplasia que es de particular importancia debido a que aumenta el riesgo de mortalidad. En el hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil, Ecuador, la privación de andrógenos se ha realizado sin que existan estudios de respaldo a una de las opciones terapéuticas. Objetivos: Comparar los resultados terapéuticos de la radioterapia en neoadyuvancia concurrente con orquiectomía subcapsular bilateral (RT+OSB) contra el uso de leuprolide (RT+ADT) para el tratamiento del CPMAR. Metodología: Se realizó de estudio de cohorte que incluyó sin aleatorización 25 casos consecutivos de pacientes con CPMAR tratados RT+OSB y 25 con RT+ADT entre el 1-03-2016 y el 31-08-2020 con adherencia al esquema terapéuticos, en estado funcional del ECOG ≤ 2 , función adecuada de médula ósea, hígado y riñón pretratamiento. Se excluyeron aquellos en los que fue imposible el seguimiento. Resultados: La comparación de las características basales mostró que la puntuación de Gleason mayor 8 fue mayor en el grupo de RT+OSB que en los pacientes con RT+ADT (88.9% vs 11.1%; p 0.012). Al comparar los resultados del tratamiento se pudo observar que la necesidad de inicio de quimioterapia citotóxica fue significativamente menor en los pacientes que recibieron RT+OSB que entre los que fueron indicados con RT+ADT (25% vs 75%; p 0.047), no hubo diferencias respecto a eventos adversos, valores de PSA, progresión radiológica o muerte. Una clasificación de Gleason mayor a 8 no influyó en los resultados. Conclusiones: RT+OSB tiene ventajas sobre la RT+ADT en pacientes con CPMAR.			
No. DE REGISTRO:		No. DE CLASIFICACION:	
DIRECCIÓN URL:			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO DE AUTOR:	Teléfono:	E-mail:	
CONTACTO INSTITUCIONAL:	Nombre: Coordinación De Posgrado		
	Teléfono: 2288086		
	E-mail: posterado-fcm@ug.edu.ec		

Dirección: Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. Fax: (593 2) 2509054



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, JOSE LUIS SABANDO MENDOZA

DECLARO QUE:

El Trabajo de titulación con el tema: **“RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTES DE ORQUIECTOMÍA SUBCAPSULAR O LEUPROLIDE PARA CÁNCER DE PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO”** como parte de requisito previa a la obtención del Título de Especialista en **Urología**, por medio del curso de actualización de conocimientos en aplicación de la Normativa transitoria para la validación de conocimientos de una Especialización Médica en la Universidad de Guayaquil mediante Resolución RPC-SO-15-No.298-2017, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del trabajo de titulación mencionado.

AUTOR



Firmado electrónicamente por:
**JOSE LUIS
SABANDO
MENDOZA**

Dr. José Luis Sabando Mendoza

C.I- 1308498011



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA DE POSGRADO**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

TÍTULO

**RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTES DE
ORQUIECTOMÍA SUBCAPSULAR O LEUPROLIDE PARA CÁNCER DE
PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO**

AUTOR

DR. JOSÉ LUIS SABANDO MENDOZA

TUTOR:

DR. ÁLEX SEGUNDO RAMÍREZ GAONA

AÑO

2020

GUAYAQUIL - ECUADOR

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mi Dios, ser supremo que siempre me guía por el camino del bien y en los momentos difíciles me escucha a través de mis oraciones y peticiones.

A mi madre, Paula Mendoza Barrezueta y a mis tíos Claudio Vaca y Liria Mendoza quienes con su amor, paciencia y constantes consejos me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, les expreso mi agradecimiento por haber inculcado durante mi adolescencia y adultez el ejemplo de perseverancia, esfuerzo y responsabilidad, para no temer las adversidades, al hacerme recordar que Dios está siempre conmigo.

A mi familia, hermanos y amigos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento ayudaron a cumplir mi meta.

Agradezco a Dios por permitirme estar en el lugar donde estoy ya que sin su ayuda espiritual nada sería posible.

Dedicatoria especial a mis profesores de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda como profesional alcanzar mi especialización, gracias a su dedicación, apoyo académico y amistad.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a mis hijos Wladimir, Emily del Rosario, José Luis y Emilita Oriana a quienes proyectaré muchos valores en especial de esfuerzo, responsabilidad y a futuro este sea ejemplo de cumplir sus metas y sueños.

AGRADECIMIENTO

Mis agradecimientos al hospital Teodoro Maldonado Carbo y a la Escuela de Medicina por la valiosa ayuda en la recolección de información para esta tesis.

Finalmente quiero expresar mi sincero reconocimiento al Dr. Álex Segundo Ramírez Gaona tutor principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

ABREVIATURAS

ADT: Leuprolide

CPM: Cáncer metastásico

cáncer de próstata de muy alto riesgo : Cáncer de próstata de muy alto riesgo

FB: fracaso bioquímico

FC: Fracaso Clínico

HETMC: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

HR: Coeficiente de riesgo

LHRH: Hormona luteinizante

OR: Odds ratio

OSB: Orquiectomía subcapsular bilateral

OTB: Orquiectomía total bilateral

PR: Prostatectomía radical

PSA: Antígeno prostático específico

RT: Radioterapia

RTCE: Radioterapia corporal estereotáctica

RTIM: Radioterapia de intensidad modulada

RTPC: Radioterapia de pelvis completa

SECP: Supervivencia específica de cáncer de próstata

SG: Supervivencia Global

TPA: Terapia de privación de andrógenos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
Delimitación del problema	2
Formulación del problema.....	2
Justificación.....	2
Objeto de estudio.....	3
Campo de investigación	3
Objetivos de la Investigación	3
General	3
Específico.....	3
Novedad Científica.....	3
CAPÍTULO I 1. MARCO TEÓRICO.....	5
1.1. Teorías generales.....	5
Cáncer de próstata de muy alto riesgo.....	5
1.1.1. Generalidades.....	5
1.1.2. Tratamiento del cáncer de próstata de "alto riesgo".....	6
1.1.3. Tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo con radioterapia.....	6
1.1.4 Radioterapia y terapia de privación de andrógenos	7
1.2. Teorías Sustantivas.....	8
1.2.1. Leuprolide	8
1.2.2. Orquiectomía Subcapsular	8
1.3. Referentes Empíricos	10
CAPÍTULO II 2. MARCO METODOLÓGICO.....	13
2.1. Metodología.....	13
2.2. Métodos.....	13
2.2.1. Método de recolección de información.....	13
2.2.2. Instrumentos de estudio.....	13
2.3. Hipótesis.....	13
2.4. Universo y muestra.....	14
2.4.1. Universo	14
2.4.2. Muestra.....	14
2.5. Operacionalización de variables.....	14
2.6. Gestión de datos	17

2.7. Criterios éticos para el desarrollo de la investigación.....	18
CAPITULO III 3. RESULTADOS.....	19
3.1. Antecedentes de la unidad de análisis o población.....	19
3.2. Estudio de campo.....	20
CAPÍTULO IV DISCUSIÓN.....	28
4.1. Contratación Empírica.....	28
4.2. Limitaciones.....	28
4.3. Líneas De Investigación.....	29
CAPÍTULO V PROPUESTA.....	30
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	32
Conclusiones.....	32
Recomendaciones.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXO.....	38

TÍTULO: RADIOTERAPIA CON NEOADYUVANCIA CONCURRENTE DE ORQUIECTOMÍA SUBCAPSULAR O LEUPROLIDE PARA CÁNCER DE PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO

RESUMEN

El cáncer de próstata de muy alto riesgo (cáncer de próstata de muy alto riesgo) es una neoplasia que es de particular importancia debido a que aumenta el riesgo de mortalidad. En el hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil, Ecuador, la privación de andrógenos se ha realizado sin que existan estudios de respaldo a una de las opciones terapéuticas. Comparar los resultados terapéuticos de la radioterapia en neoadyuvancia concurrente con orquiectomía subcapsular bilateral (RT+OSB) contra el uso de leuprolide (RT+ADT) para el tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo . Se realizó de estudio de cohorte que incluyó sin aleatorización 25 casos consecutivos de pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo tratados RT+OSB y 25 con RT+ADT entre el 1-03-2016 y el 31-08-2020 con adherencia al esquema terapéuticos, en estado funcional del ECOG ≤ 2 , función adecuada de médula ósea, hígado y riñón pretratamiento. Se excluyeron aquellos en los que fue imposible el seguimiento. La comparación de las características basales mostró que la puntuación de Gleason mayor 8 fue mayor en el grupo de RT+OSB) que en los pacientes con RT+ADT (88.9% vs 11.1%; p 0.012). Al comparar los resultados del tratamiento se pudo observar que la necesidad de inicio de quimioterapia citotóxica fue significativamente menor en los pacientes que recibieron RT+OSB que entre los que fueron indicados con RT+ADT (25% vs 75%; p 0.047), no hubo diferencias respecto a eventos adversos, valores de PSA, progresión radiológica o muerte. Una clasificación de Gleason mayor a 8 no influyó en los resultados. RT+OSB tiene ventajas sobre la RT+ADT en pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo

Palabras Claves: Cáncer. Próstata. Tratamiento. Radioterapia. Leuprolide. Orquiectomía.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es un cáncer muy común entre hombres de todo el mundo ubicándose como la tercera causa masculina de muerte (Zheng et al., 2017) A pesar de que la medición del antígeno prostático específico ha posibilitado un diagnóstico y tratamiento tempranos de esta patología lográndose altas tasas de supervivencia a 10 años (Dadwal et al., 2018). Sin embargo, entre estos pacientes un grupo desarrollará cáncer de próstata de muy alto riesgo lo que disminuye de manera importante la sobrevida (Dadwal et al., 2018).

Una de las modalidades más utilizadas en este cáncer es la terapia de privación de andrógenos, excepto la prostatectomía radical y la radioterapia. Desafortunadamente, los regímenes de tratamiento óptimos basados en terapia de privación hormonal para el cáncer de próstata de muy alto riesgo o metastásico siguen siendo controvertidos. Al ser un tumor heterogéneo que comprende células hormonodependientes, hormonosensibles e insensibles a las hormonas, esta última no se ve afectada por la privación de andrógenos. Por, la progresión del tumor era inevitable.

Además, fin en comparación con el posible control de la enfermedad y los mejores beneficios de supervivencia, los datos indican que la terapia de privación hormonal puede provocar eventos adversos graves y afectar negativamente la calidad de vida. Por lo tanto, para buscar una terapia más efectiva, se propone realizar un estudio que determinar los resultados de resultado terapéutico a corto y largo plazo de dos tipos de tratamiento de terapia de privación hormonal como son orquiectomía bilateral y leuprolide en combinación de modalidad neoadyuvante y concurrente con otros enfoques como la radioterapia.

En el hospital Teodoro Maldonado Carbo la terapia de privación hormonal se viene realizando de manera sistemática como neoadyuvancia al tratamiento de radioterapia de pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo. En esta unidad 2 tratamientos se usan de manera frecuente, una opción farmacológica en la que se administra leuprolide y una opción quirúrgica en la que se realiza orquiectomía subcapsular bilateral. Sin embargo, no se contaba con una evaluación de los resultados obtenidos con el uso de esta modalidades terapéuticas, por este motivo a continuación se presentan los resultados de un estudio que brinda pautas para la elección de la modalidad terapéutica en este tipo de neoplasias de próstata, una investigación que además presenta información teórica reciente y revisada que enriquecerá la práctica del tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata es a nivel mundial el segundo diagnosticado con mayor frecuencia en hombres provocando un 7% de muertes (Miranda-Filho et al., 2020). La incidencia aumenta con la edad, (Li et al., 2019; Manetta et al., 2019). En 2012 (Sierra et al., 2016), en América Central y del Sur se diagnosticaron 134,000 nuevos casos, lo que produjo 43,000 muertes, convirtiéndose en el cáncer masculino más común y con mayor cantidad de muerte en la región (Sade et al., 2018). En Ecuador, es el segundo cáncer entre varones (INEC, 2020a). En 2019 representó el 6.12% de todas enfermedades neoplásicas en el país (INEC, 2020a) y fue la 11^a causa de muerte general con 1027 defunciones (2,53%) (INEC, 2020b) En Guayaquil para ese mismo año se reportaron 228 nuevos casos (INEC, 2020a). Un estudio efectuado en el HETMC reportó una incidencia anual de 36 a 37 caso de CP (Labanda, 2011)

Se espera que para 2030, la cantidad de pacientes con CP se duplique en toda la región de Latinoamérica, principalmente debido al aumento de la expectativa de vida de los hombres (Sade et al., 2018). Esto significaría una gran cantidad de pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo ya que según Wang y colegas (Wang et al., 2020) aproximadamente entre 9 y 11 pacientes de pacientes con CP anualmente progresan hasta este estadio. A pesar de esto a, no se conoce el resultado de la neoadyuvancia y concomitancia de la terapia de privación de andrógenos (TPA) con orquiectomía o leuprolide a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias en el resultado terapéutico entre la orquiectomía y el leuprolide como terapia neoadyuvante concurrente a la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo?

JUSTIFICACIÓN

Existen diversas opciones terapéuticas de TPA que puedan ser utilizados en neoadyuvancia concurrente con la radioterapia para el tratamiento del CP de muy alto riesgo.

El análisis de las TPA estas opciones terapéuticas permitirán a los médicos urólogos de esta institución brindar las evidencias determinar cuál debe ser lo opción terapéutica de primera elección.

Los datos de este estudio podrán ser usados como insumo para el desarrollo de nuevas investigaciones ya sea para una revisión sistemática o como información para constituir un grupo de comparación.

OBJETO DE ESTUDIO

Tratamiento neoadyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo

CAMPO DE INVESTIGACIÓN

Tratamiento del Cáncer de Próstata de Muy Alto Riesgo

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

General

Comparar la radioterapia con neoadyuvancia concurrente de orquiectomía subcapsular o leuprolide para el tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo.

Específico

- Describir las características de la población con cáncer de próstata de muy alto riesgo.
- Identificar los casos con cáncer de próstata de muy alto riesgo con falta de respuesta / complicaciones a los esquemas de radioterapia + orquiectomía subcapsular y radioterapia + leuprolide.
- Establecer la existencia y naturaleza de la asociación entre los esquemas de radioterapia + orquiectomía subcapsular y radioterapia + leuprolide y los eventos de falta de respuesta y de complicaciones en pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo.
- Determinar si no existen influencias de las características de los pacientes en el resultado

NOVEDAD CIENTÍFICA

Los resultados de una evaluación del la TPA (farmacológica y quirúrgica) para el manejo del cáncer de próstata de muy alto riesgo no se había realizado en la institución y por lo tanto constituía un aporte novedoso ya que es de suma importancia analizar las terapias

médicas en el contexto de la realidad de cada unidad de salud, que como es sabido, influye en el resultado terapéutico.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. TEORÍAS GENERALES

CÁNCER DE PRÓSTATA DE MUY ALTO RIESGO

1.1.1. Generalidades

La enfermedad de alto riesgo o muy alto riesgo representa aproximadamente el 15% al 30% de los nuevos casos CP. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y deterioro de la calidad de vida (Wang et al., 2020). Incluye pacientes con antígeno prostático específico (PSA) mayor a 20 ng / ml o puntuación de Gleason mayor a 7 (Grupo de grado Gleason 4/5) o Tc2c, mientras que aquellos con Tc 3-4 o las enfermedades Nc + (cualquier PSA y puntuación de Gleason) se clasifican como localmente avanzadas (Chang et al., 2014).

Al combinar el modelo RTOG con el nomograma de Kattan, se mejora la capacidad de predecir la supervivencia específica del cáncer de próstata. Las clasificaciones de riesgo más recientes para el cáncer de próstata localizado incluyen una medida de la extensión general del tumor en las muestras de biopsia: esto se basa en la demostración de que el porcentaje de compromiso del núcleo está asociado con la mortalidad específica por cáncer de próstata. Se intuiría, por ejemplo, que el pronóstico de un paciente con cT3b, tumor Gleason 9 (4 + 5) en 16 de 16 núcleos de biopsia pretratamiento, y un PSA basal de 65 ng / ml tendría un peor resultado que un paciente con cT3a, enfermedad de Gleason 8 (4 + 4) en 1 de 16 núcleos de biopsia y el mismo PSA. (Chang et al., 2014; Cooperberg et al., 2005; Cooperberg et al., 2009)

El puntaje de Evaluación de Riesgo de Cáncer de Próstata (CAPRA por sus siglas en inglés) se desarrolló para clasificar mejor el riesgo al tener en cuenta la extensión de la enfermedad dentro de la glándula. CAPRA considera el porcentaje de núcleos de biopsia positivos (> 33% de núcleos positivos) y la edad de además del estadio, el PSA y la puntuación de Gleason, y se demostró que predice la mortalidad específica por cáncer de próstata, independientemente del tratamiento, en un conjunto de validación de 10.627 hombres. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define “alto riesgo” como T3a, Gleason ≥ 8 o PSA ≥ 20 , y “muy alto riesgo” como enfermedad T3b o T4. (Chang et al., 2014; Cooperberg et al., 2005; Cooperberg et al., 2009)

La consideración y el registro de la proporción de biopsias con afectación tumoral $\leq 50\%$ frente a $> 50\%$ también mejoró la estratificación del riesgo de la NCCN. Al reconocer la dificultad para determinar de manera confiable y reproducible el porcentaje de núcleos involucrados por el tumor, muchos médicos continúan usando nomogramas más tradicionales basados en el estadio T, PSA y puntaje de Gleason, como lo desarrollaron originalmente Kattan y colaboradores para categorizar a sus pacientes (Chang et al., 2014; Cooperberg et al., 2005; Cooperberg et al., 2009).

1.1.2. Tratamiento del cáncer de próstata de "alto riesgo"

El tratamiento para el cáncer de próstata localizado de alto riesgo ha evolucionado, según la evidencia de los ensayos clínicos que han establecido principios importantes de tratamiento. El primer principio es que el tratamiento del tumor primario es primordial: no solo para el control local, sino también para prevenir una mayor siembra de sitios metastásicos distantes. La ADT sola y la radioterapia de haz externo (EBRT) sola son inferiores a la EBRT combinada con ADT. La duración óptima de la ADT a largo plazo es una cuestión abierta. Varios ensayos han solidificado la importancia de la dosis de radiación administrada para lograr un mejor control bioquímico. (Chang et al., 2014).

Sobre la base de estos ensayos, se ha presumido que, como consecuencia posterior, los ensayos realizados antes del establecimiento de la radioterapia de dosis alta (75 Gy o más) deben interpretarse con cautela debido al reconocimiento de que las dosis utilizadas fueron subóptimas por estándares contemporáneos. Sin embargo, dado el hecho de que ninguno de estos estudios hasta la fecha ha demostrado una mejora en la supervivencia general, se podría argumentar que la evidencia para el uso apropiado de ADT puede ser más importante que el aumento de la dosis; lo más probable es que esto esté relacionado con el efecto de la ADT sobre la enfermedad micrometastásica (Chang et al., 2014).

1.1.3. Tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo con radioterapia

Las últimas décadas han sido testigos de un progreso sustancial en las técnicas de radioterapia para CP. Varios ensayos controlados aleatorios han demostrado que la escalada de dosis puede ayudar a lograr un mejor control bioquímico. Sin embargo, el aumento de la dosis y el uso de radioterapia conformada tridimensional (RT-3D) se asocia con una mayor incidencia de toxicidad. Actualmente, la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) ha reemplazado

cada vez más a la RT-3D para reducir la exposición a la dosis a los órganos normales anatómicamente contiguos y minimizar la toxicidad relacionada con el tratamiento. De acuerdo con la baja proporción alfa / beta de las células de CP, la RT de tamaño de fracción aumentado puede ayudar a mejorar el control terapéutico sin un aumento significativo de la toxicidad tardía en los tejidos normales adyacentes. (Anwar et al., 2016; Chen et al., 2013; Freeman & King, 2011; Katz et al., 2013; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2016).

La radioterapia corporal estereotáctica (RTCE), una nueva técnica para administrar radiación altamente conformada y en dosis altas, también se utiliza cada vez más para el tratamiento de la CP. La RTCE no solo ofrece una ventaja radiobiológica, sino que también brinda la conveniencia de no ser invasiva y de una duración más corta del tratamiento. Una serie reciente de estudios ha investigado la incorporación de refuerzo de RTCE junto con radioterapia de pelvis completa (RTPC) para el tratamiento de CP de alto riesgo. Los resultados preliminares demostraron una tasa de control bioquímica prometedora con una toxicidad mínima (Anwar et al., 2016; Chen et al., 2013; Freeman & King, 2011; Katz et al., 2013; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2016).

1.1.4 Radioterapia y terapia de privación de andrógenos

Existe una tendencia creciente al subtratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo y muchos pacientes de alto riesgo reciben TPA solo en lugar de un tratamiento curativo que consiste en radioterapia o prostatectomía radical, a pesar de que se conoce que la adición de radioterapia al bloqueo total de andrógenos mejora las tasas de supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes de alto riesgo, lo que es muy favorable a tratar para prevenir una muerte específica por cáncer de próstata. No se ha aplicado hasta ahora ningún umbral de edad para establecer que el tratamiento del tumor primario sea esencial, pero es conocido que los hombres de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una enfermedad de alto riesgo y es menos probable que reciban una terapia definitiva. (Anwar et al., 2016; Chen et al., 2013; Freeman & King, 2011; Katz et al., 2013; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2016).

Sin embargo, cuando se controlan las comorbilidades, incluso los hombres mayores con enfermedad de alto grado enfrentan un riesgo sustancial de morir por cáncer de próstata y se beneficiarán de una terapia potencialmente curativa. Aunque la TPA sola es inferior a la radioterapia en la enfermedad de alto riesgo, se sigue utilizando en el tratamiento de la

enfermedad de alto riesgo. La TPA a largo plazo más la radioterapia se asocia con resultados superiores en comparación con la radioterapia sola obteniéndose a los 10 años, menos tasas de fracaso local, metástasis a distancia, mortalidad específica de la enfermedad y supervivencia global. En general existen datos que respaldan un beneficio significativo en el resultado clínico con la adición de TPA a largo plazo a dosis de RT de hasta 70 Gy. (Anwar et al., 2016; Chen et al., 2013; Freeman & King, 2011; Katz et al., 2013; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2016).

1.2. TEORÍAS SUSTANTIVAS

1.2.1. Leuprolide

Entre los pacientes con enfermedad avanzada, la privación de andrógenos es el pilar de la terapia tanto para el cáncer de próstata sensible a las hormonas como para el resistente a la castración, siendo los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante de acción prolongada (LHRH por sus siglas en inglés) la principal forma de lograr los andrógenos. La mayoría de los pacientes tratados con un agonista de LHRH logran niveles de testosterona de castración similares a los encontrados después de la orquiectomía bilateral. (Braeckman & Michielsen, 2014; Freitas & Soares, 2020; Merseburger et al., 2016; Tunn, 2011).

Como resultado de la supresión de testosterona, se puede lograr el control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes como se indica, por ejemplo, mediante niveles reducidos de PSA. Los ensayos clínicos de diferentes agonistas de LHRH han demostrado la eficacia de estos agentes en diferentes contextos. En particular, la eficacia y seguridad de una formulación de depósito de acetato de leuprolide para inyección subcutánea cada 1, 3 o 6 meses se han evaluado y confirmado en ensayos clínicos. Sin embargo, estos estudios a menudo están limitados por estrictos criterios de selección y sigue siendo necesario contar con datos del “mundo real” recopilados en estudios de observación (Braeckman & Michielsen, 2014; Freitas & Soares, 2020; Merseburger et al., 2016; Tunn, 2011).

1.2.2. Orquiectomía Subcapsular

Las características clínicas del cáncer de próstata avanzado, la conciencia del cambio en la calidad de vida provocado por la TPA, los factores socioeconómicos y culturales y las percepciones sobre la imagen corporal son todos factores que inciden en el tipo de terapia que finalmente opta el paciente. El mayor inconveniente de una orquiectomía total bilateral (OTB)

(que es el estándar objetivo para la TPA quirúrgica) es la aversión a un escroto vacío que causa una disminución en las tasas de orquiectomía, por lo que muchos pacientes optan más por la opción médica a lo largo de los años. Técnicas cosméticas que dejaron restos palpables en el escroto y aun así lograron el objetivo terapéutico como la orquiectomía subcapsular bilateral (OSB) que modifica la técnica original para evitar un escroto vacío, la orquiectomía subepididimaria y la orquiectomía subcapsular con prótesis, han sido reportadas como más estéticas, psicológicamente satisfactorias y más aceptables que la OTB a partir de la experiencia y de los cuestionarios posoperatorios (Schmoldt et al., 1975).

Para la orquiectomía subcapsular, se realiza una incisión longitudinal a través de la túnica albugínea del testículo a lo largo de su borde libre, exponiendo el tejido parenquimatoso interno amarillento (compuesto principalmente por células de Leydig y túbulos seminíferos). El tejido del parénquima testicular se disecciona sin rodeos de la pared interna de la túnica albugínea. El parénquima disecado se divide en el hilio testicular con unas tijeras. Se elimina cualquier tejido restante en el interior de la túnica albugínea con lo que se logra una hemostasia meticulosa mediante diatermia. La cápsula se vuelve a suturar con una capa continua de vicryl 3-0. Se repite el procedimiento (orquiectomía total o subcapsular) del otro lado a través de la misma incisión cutánea y se cierra la herida con vicryl 3-0 en capas de la pared escrotal y vicryl 2-0 en la piel escrotal. El procedimiento se completa con un apósito local, una gasa de presión grande y un soporte escrotal (Østergren et al., 2016).

El abordaje subcapsular inicialmente cayó en desuso después del informe de McDonald y Calams en 1958 que mostraba la presencia de células similares a Leydig en la túnica albugínea y el epidídimo en el posoperatorio. Sin embargo, el método se reintrodujo cuando los estudios no aleatorios más pequeños posteriores no pudieron detectar diferencias en los niveles de testosterona después de la orquiectomía subcapsular y total. En relación con el tejido testicular residual después de la orquiectomía subcapsular se obtienen niveles de testosterona más altos que después de la terapia con agonistas de LHRH, pero la inhibina b fue indetectable en todos los hombres tratados sin que se puedan explicar por tejido testicular residual. (Østergren et al., 2016).

Sin embargo, también son posibles niveles indetectables de inhibina b en casos con producción de testosterona retenida. Por tanto, la función residual de las células de Leydig no puede descartarse como un mecanismo explicativo de los niveles más bajos de testosterona observados con el tratamiento con agonistas de LHRH. Las implicaciones clínicas de la

variación de los niveles de testosterona y gonadotropina necesitan una evaluación adicional. Faltan estudios definitivos que comparen la castración quirúrgica y química porque estos ensayos anteriores no tenían el poder estadístico suficiente para detectar pequeñas diferencias en la supervivencia (Østergren et al., 2016).

1.3. REFERENTES EMPÍRICOS

En Reino Unido, Warde y Colegas (2011) con el objetivo de comparar los resultados en estos pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Para esto se incluyeron pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3 o T4) ($n = 1057$); o enfermedad limitada al órgano (T2) con una concentración de antígeno prostático específico (PSA) superior a 40 ng / ml ($n = 119$) o una concentración de PSA superior a 20 ng / ml y una puntuación de Gleason de 8 o superior ($n = 25$), que fueron asignados al azar (realizados de forma centralizada con estratificación y minimización dinámica, no enmascarados) para recibir TPA y RT de por vida (65-69 Gy en la próstata y vesículas seminales, 45 Gy en los ganglios pélvicos). El primer objetivo fue la supervivencia general. Los resultados presentados aquí son de un análisis intermedio planificado para cuando se registraron dos tercios de los eventos para el análisis final. Todos los análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar y se basaron en datos de todos los pacientes. Los resultados mostraron que entre 1995 y 2005, se asignaron aleatoriamente 1205 pacientes (602 en el grupo de TPA solamente y 603 en el grupo de TPA y RT); la mediana de seguimiento fue de 6 · 0 años (QR 4 · 4–8 · 0). En el momento del análisis, un total de 320 pacientes habían fallecido, 175 en el grupo de TPA solo y 145 en el grupo de TPA y RT. La adición de RT a TPA mejoró la supervivencia general a los 7 años (74%, 95% CI 70-78 vs 66%, 60-70; cociente de riesgo [HR] 0 · 77, 95% CI 0 · 61-0 · 98, $p = 0 · 033$). Tanto los resultados de toxicidad como de calidad de vida relacionada con la salud mostraron un pequeño efecto de la RT sobre la toxicidad gastrointestinal tardía (grado de sangrado rectal > 3, tres pacientes (0 · 5%) en el grupo de solo TPA, dos (0 · 3%) en el grupo de TPA y RT; grado de diarrea > 3, cuatro pacientes (0,7%) frente a ocho (1,3%); grado de toxicidad urinaria > 3, 14 pacientes (2,3%) en ambos grupos). Los autores concluyeron que los beneficios del tratamiento de modalidad combinada (TPA y RT) deben discutirse con todos los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

En China, Lei y colegas (2015) con el objetivo de revisar los resultados de supervivencia a largo plazo, la seguridad y la calidad de vida de la TPA sola contra la combinada con RT o quimioterapia (QT) para el cáncer de próstata (cáncer de próstata de muy alto riesgo) o CP

metastásico (CPM), realizaron una búsqueda bibliográfica utilizando OvidSP. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios que cumplieron con los siguientes criterios: cáncer de próstata de muy alto riesgo y CPM, comparando la TPA sola versus combinada con cualquier método de tratamiento e informando datos cuantitativos del control de la enfermedad o resultados de supervivencia. Finalmente, ocho ECA cumplieron los criterios de inclusión. Entre estos, tres compararon TPA versus TPA más RT (n = 2344) y uno comparó TPA versus TPA más docetaxel-estramustina (n= 413) en cáncer de próstata de muy alto riesgo; dos compararon TPA versus TPA más docetaxel (n = 1175) y dos compararon TPA versus TPA más estramustina (n = 114) en el CaP metastásico. Para el cáncer de próstata de muy alto riesgo, la adición de RT a la TPA a largo plazo puede mejorar los resultados de supervivencia y control del tumor con efectos adversos totalmente aceptables. Especialmente, la razón de posibilidades (OR) agrupada de la supervivencia global (SG) fue de 1,43 (intervalo de confianza del 95%: 1,20–1,71) cuando se comparó TPA más RT con TPA solo ($P < 0,0001$). Para el CPM hormonalmente sensible, el uso concomitante de docetaxel más TPA fue eficaz y seguro (OR combinado de SG: 1,29 [1,01-1,65]: $P = 0,04$). En total, la TPA a largo plazo más RT y la TPA a largo plazo más docetaxel deben considerarse como una opción de tratamiento adecuada en el cáncer de próstata de muy alto riesgo y CPM hormonalmente sensible, respectivamente. La principal limitación del artículo fue que solo dispusieron de ocho ECA.

En Japón, Aizawa y colegas (2019) analizaron retrospectivamente los pacientes con CPAR y cáncer de próstata de muy alto riesgo tratados con RT entre septiembre de 2000 y diciembre de 2010 para evaluar la eficacia del inicio temprano de la TPA de rescate (TPA-R) en función de un momento predeterminado entre los pacientes con CP desfavorable tratados con radioterapia de intensidad modulada (RTIM) en dosis altas (78 Gy / 39 fracciones) combinada con 6 meses de TPA neoadyuvante (ADT-NA). La TPA-R se inició cuando los niveles de antígeno prostático específico excedieron 4.0 ng / ml. En total, se analizaron 268 (184 AR y 84 MAR) pacientes. La mediana del período de seguimiento fue de 114,4 meses. Las tasas de supervivencia global (SG) a 10 años, supervivencia específica de CP (SECP), fracaso bioquímico (FB) y fracaso clínico (FC) fueron del 82,8%, 97,1%, 27,3% y 12,8% entre los pacientes con CPAR y 79,4%, 87,9%, 56,2% y 26,7% entre los pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo ($p = 0,839, = 0,0377, < 0,001$ y $< 0,001$), respectivamente.

Las tasas de incidencia acumulada a 10 años de toxicidad urinaria y rectal (grados 2-3) fueron 22,6% y 5,8%, respectivamente. No se observaron toxicidades de grado 4 o superiores.

La dosis alta de RTIM combinada con TPA-NA a corto plazo dio como resultado un estado libre de enfermedad a largo plazo, con una morbilidad aceptable entre aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes con CPAR y casi la mitad de los pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo. Además, se lograron excelentes resultados de supervivencia mediante el inicio temprano de la TPA-R. Este enfoque puede ser una alternativa prometedora a la provisión uniforme de TPA a largo plazo.

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. METODOLOGÍA

Se realizó una investigación con enfoque cuantitativo ya que las conclusiones se inferirán a partir de cifras.

El trabajo de investigación fue de tipo observacional ya que el investigador tiene una posición de mero observador frente a los hechos sin manipulación de las variables

La presente investigación fue de tipo analítica debido a que el propósito del estudio consiste en determinar la existencia de diferencias en el efecto y seguridad de dos medicamentos, estimando los resultados a partir de la comparación.

Se utilizó un diseño investigativo de tipo retrospectivo ya la indagación se hace a partir de los resultados (eficacia y seguridad) hacia atrás (tipo de medicamento)

2.2. MÉTODOS

2.2.1. Método de recolección de información

Revisión documental

2.2.2. Instrumentos de estudio

- Formulario de recolección de información
- Récord quirúrgico
- Expediente clínico
- Reporte de laboratorio

2.3. HIPÓTESIS

“El resultado terapéutico en neoadyuvancia concurrente de la radioterapia más la orquiectomía subcapsular es mejor que el de la radioterapia más leuprolide para el tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo”

2.4. UNIVERSO Y MUESTRA

2.4.1. Universo

Pacientes atendidos en las Unidades Técnicas de Urología, quienes fueron indicados para tratamiento de terapia de privación de andrógeno con orquiectomía subcapsular o leuprolide en neoadyuvancia y concomitancia con radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo. La población de estudio deberá cumplir con los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión
 - Cumplimiento del esquema terapéutico
 - Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 2 antes de iniciar tratamiento
 - Función adecuada de la médula ósea, hepática y renal al iniciar tratamiento
 - Atención entre el 1 de marzo de 2016 al 31 de agosto de 2020
- Criterios de exclusión
 - Imposibilidad de seguimiento.

2.4.2. Muestra

Considerando un universo de 66 casos de cáncer de próstata de muy alto riesgo en el periodo de estudio se escogieron de manera no aleatoria 50 expedientes de pacientes consecutivos (25 casos con radioterapia más orquiectomía y 25 casos con radioterapia más leuprolide),

2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1:

Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición	Valor final	Tipo de variable
	Independiente		

Esquema de tratamiento en neoadyuvancia concurrente	Terapéutica administrada junto a la radioterapia	Orquiectomía subcapsular leuprolide	Nominal dicotómica
Dependiente			
Tasa de supervivencia libre de progresión radiográfica a los 12 meses.	Periodo de tiempo transcurrido entre el ingreso al tratamiento y la primera evidencia objetiva radiográfica de enfermedad ósea atribuible al cáncer de próstata	0 – 10 años	Numérica continua
Supervivencia Global	Periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la muerte	0 – 10 años	Numérica continua
Tiempo transcurrido hasta el inicio del quimioterapia citotóxica	Periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el uso de quimioterapia	0 – 10 años	Numérica continua
Tiempo transcurrido hasta el primer evento relacionado con alteración esquelética por la enfermedad	Periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del proceso fisiopatológico en hueso	0 – 10 años	Numérica continua
Disminución del nivel de PSA del 50%	Caída de la concentración sérica de PSA del 50% o más	Sí No	Nominal dicotómica
Tiempo hasta la progresión del PSA	Periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del proceso fisiopatológico en hueso	0 – 10 años	Numérica continua
Tipo de respuesta de los tejidos blandos	Presencia de cambios en los tejidos blandos luego de tratamiento	Parcial Completa Sin respuesta	Nominal dicotómica
Presencia de eventos adversos	Desarrollo de complicaciones atribuibles al medicamento	Si No	Nominal dicotómica
Presencia de eventos adversos de grado 3 o superior.	Desarrollo de complicaciones atribuibles al medicamento de grado 3 o superior	Si No	Nominal dicotómica
Intervinientes			
Edad	Intervalo de tiempo	40-90 años	Cuantitativa continua

PSA al iniciar tratamiento	Concentración sérica del PSA al iniciar tratamiento	0 – 10 ng/dl	Cuantitativa continua
Puntuación de Gleason al momento del diagnóstico mayor o igual a 8	Valor en el sistema de Gleason	Si No	Cualitativo nominal dicotómica
Tipo de progresión al momento de iniciar tratamiento	Progresión de APE en ausencia o acompañamiento de proceso patológico evidente en radiografía	Únicamente progresión de APE Progresión radiográfica con o sin progresión	Nominal dicotómica
Enfermedad visceral	Presencia de proceso fisiopatológico en órganos	Si No	Nominal dicotómica
Nivel de Hb al iniciar el tratamiento	Concentraciones séricas de la hemoglobina al momento del inicio del tratamiento	6 – 18 g/dl	Numérica continua
Valor de LDH al iniciar tratamiento	Concentraciones séricas de LDH al momento del inicio del tratamiento	100 – 300 U/l	Numérica continua
Tipo de eventos adversos en general	Características fisiopatológicas del evento	Fatiga Dolor de espalda Estreñimiento Artralgia Disminución del apetito Sofocos Diarrea Hipertensión Astenia Pérdida de peso Edema Periférico Dolor de cabeza otros	Nominal politómica
Tipo de eventos adversos de grado 3 o superior	Características fisiopatológicas del evento categorizados según la gradación 1 - 5	Fatiga (Grave) Dolor de espalda (Grave) Estreñimiento (Grave) Artralgia (Grave) Disminución del apetito (Grave) Sofocos (Grave) Diarrea (Grave) Hipertensión (Grave) Astenia (Grave) Pérdida de peso (Grave)	Nominal politómica

		Edema Periférico (Grave) Dolor de cabeza (Grave) otros (Grave)	
Inicio de quimioterapia citotóxica	Necesidad de uso de un principio activo de fármaco citotóxico	Si No	Nominal dicotómica
Incremento del valor de PSA postratamiento	Aumento de las cifras de PSA a partir del valor pretratamiento	Si No	Nominal dicotómica
PSA al momento del incremento postratamiento	Concentración sérica del PSA en el control postratamiento	0 – 10 ng/dl	Cuantitativa continua
Progresión radiológica a los 12 meses	Presencia de lesiones luego de un periodo de 1 año de inicio del tratamiento	Si No	Nominal dicotómica
Muerte	El fin del ciclo vital del paciente	Si No	Nominal dicotómica

2.6. GESTIÓN DE DATOS

Una vez obtenidos los permisos pertinentes, se procedió a solicitar los números de historias clínicas de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el periodo de estudio y de entre estos se identificará aquellos con cáncer de próstata de muy alto riesgo. Una vez que se cuente con esta información se procederá a evaluar la condición al momento del último control en relación con dos grupos y se revisará todo el expediente para el llenado del formulario. Una vez llenado el formulario se procederá a construir la base de datos en una hoja de Excel, la misma que se transformará en una base de datos para SPSS con el fin de poder realizar los cálculos estadísticos.

Para la descripción de las variables numéricas se calcularán promedios, desviación estándar y para la descripción de las variables nominales se emplearán frecuencias simples y frecuencias relativa. Para el análisis de comparación se usarán la prueba de chi-cuadrado de homogeneidad y la prueba exacta de Fisher. Se estimarán el riesgo de eventos adversos, muerte mediante el cálculo de OR. Se considerarán significativos valores de $P < 0,05$. Las hipótesis estadísticas por probarse fueron

- H0: No existen diferencias en los resultados terapéuticos de la neoadyuvancia concurrente de radioterapia más orquiectomía subcapsular en relación con los de radioterapia más leuprolide.

- H1: Existen diferencias en los resultados terapéuticos de la neoadyuvancia concurrente de radioterapia más orquiectomía subcapsular en relación con los de radioterapia más leuprolide.

Para el procesamiento de la información se utilizó el IBM SPSS Statistics 22

2.7. CRITERIOS ÉTICOS PARA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.

La investigación respetó el contenido de los artículos de la Constitución de la República del Ecuador (Constitución del Ecuador, 2009) y en la Ley Orgánica de Educación Superior. (LOES, 2010) que abordan el tema de la investigación científica en humanos. Se cumplieron además los principios éticos señalados internacionalmente para la realización de estudios epidemiológicos tanto en 1991 (Bánkowski et al., 1991) como en 2009 (CIOMS & WHO, 2009).

CAPITULO III

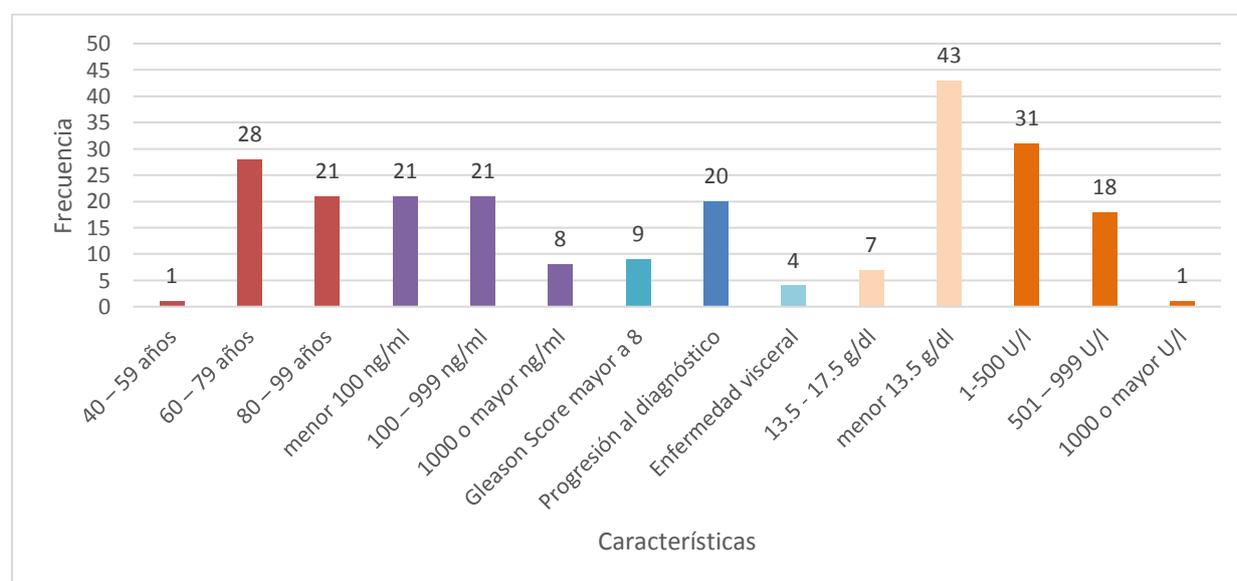
3. RESULTADOS

3.1. ANTECEDENTES DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS O POBLACIÓN

La mayor parte de los pacientes fueron incluidos en el grupo de 60 a 79 años; el 98% de los pacientes tenía 60 años o más; la edad promedio para el grupo fue de 76 ± 9 años; la menor edad informada fue de 47 años y la mayor de 91. En la mayoría de los pacientes el valor de PSA entre los casos se agruparon en la categoría menor a 1000 ng/ml con un valor promedio de 420 mg/ml siendo el menor valor informado de 6.7 ng/ml y el mayor de 3143 ng/ml. Una puntuación de Gleason Score superior a 8 se observó en casi una quinta parte de los pacientes incorporados al estudio; dos quintas partes de los casos tenían progresión al momento del diagnóstico y casi una décima parte de los pacientes presentaba compromiso visceral.

Gráfico 1

Características de los pacientes con cáncer de próstata incorporados a la investigación



Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 2

Características de los pacientes con cáncer de próstata incorporados a la investigación

Características		f (n= 50)	% (n= 50)
Edad	40 – 59 años	1	2.0
	60 – 79 años	28	56.0

	80 – 99 años	21	42.0
PSA	menor 100 ng/ml	21	42.0
	100 – 999 ng/ml	21	42.0
	1000 o mayor ng/ml	8	16.0
	Gleason Score mayor a 8	9	18.0
	Progresión al diagnóstico	20	40.0
	Enfermedad visceral	4	8.0
Hemoglobina	13.5 - 17.5 g/dl	7	14.0
	menor 13.5 g/dl	43	86.0
LDH	1-500 U/l	31	62.0
	501 – 999 U/l	18	36.0
	1000 o mayor U/l	1	2.0

Fuente: Base de datos

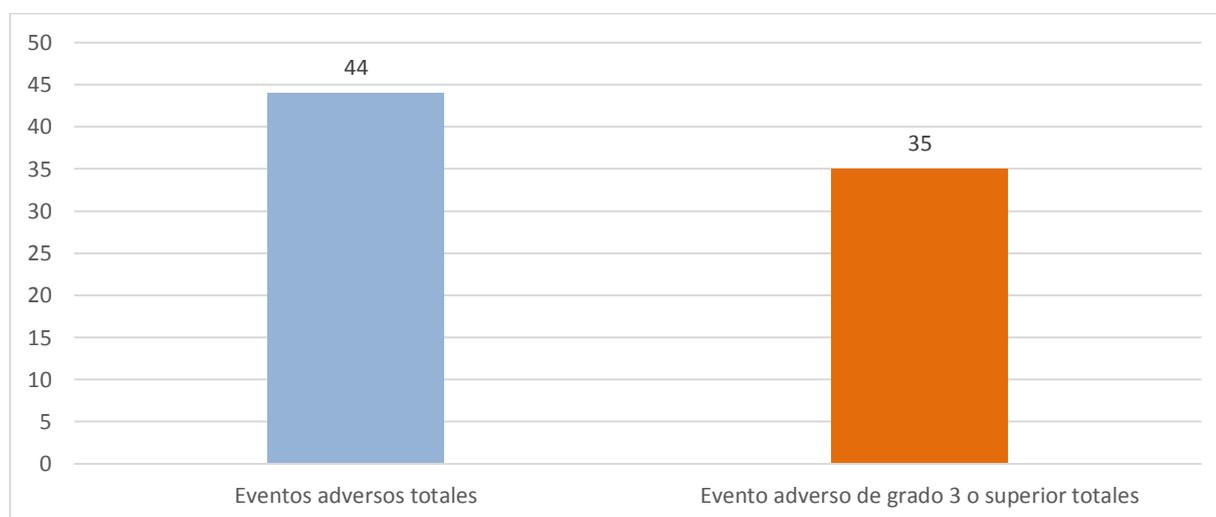
Elaborado por: José Sabando

Interpretación: Con mayor frecuencia los pacientes tenían valores de hemoglobina al iniciar el tratamiento menor a 13.5; el promedio de los niveles fue de 11.2 ± 2.0 g/dl, informándose un caso el menor de los valores de 4.4 y el mayor de 14.1. Los valores de lactato deshidrogenasa al iniciar el tratamiento en casi dos tercios de los pacientes se encontraban en valores de 1 a 500 U/l; el menor valor informado fue de 141.0 y el mayor de 1161 U/l.

3.2. ESTUDIO DE CAMPO

Gráfico 2

Tipos de eventos adversos presentados por los pacientes tratados por cáncer de próstata



Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 3:

Tipos de eventos adversos presentados por los pacientes tratados por cáncer de próstata.

Características	f (n= 50)	% (n= 50)
Eventos adversos	44	88.0
Astenia/Fatiga	25	50.0
Lumbalgia	14	28.0
Artralgia	8	16.0
Estreñimiento	5	10.0
diarrea	3	6.0
Hiporexia	1	2.0
Anemia	1	2.0
Náusea	1	2.0
Evento adverso de grado 3 o superior	35	70.0
Astenia/Fatiga	15	30.0
Artralgia	12	24.0
Estreñimiento	7	14.0
Lumbalgia	7	14.0
Pérdida de peso	4	8.0
Cefalea	2	4.0
Hipertensión	2	4.0
Hiporexia	2	4.0
Edema	1	2.0
Sofoco	1	2.0
Dificultad Miccional	1	2.0

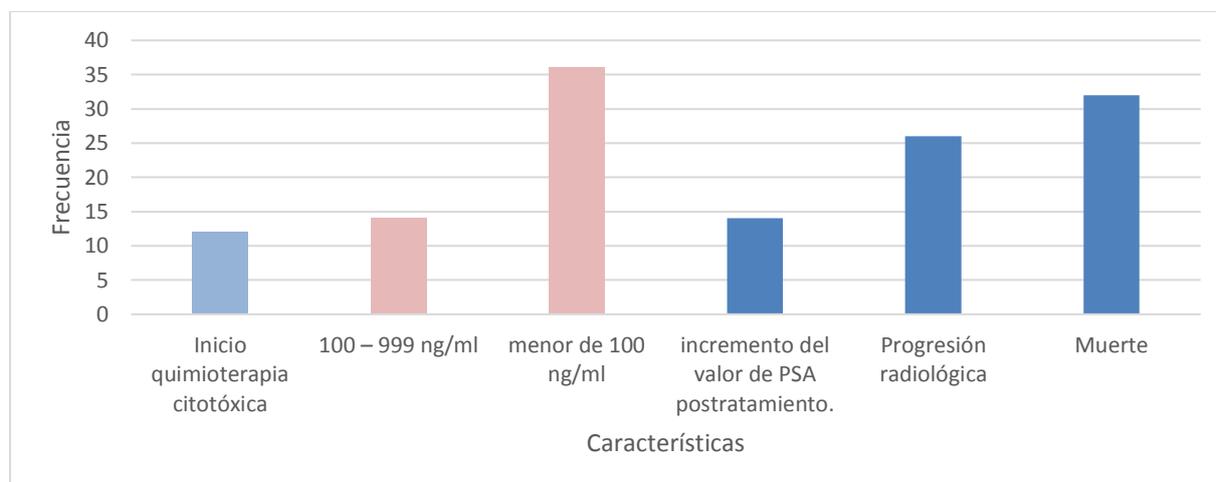
Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Interpretación: Durante el tratamiento, el 88% de los pacientes reportaron efectos adversos. La mitad de los pacientes presentaron astenia/fatiga, y cerca de un tercio informó de lumbalgia, otros síntomas como artralgia, estreñimiento, diarrea, hiporexia, anemia y náuseas fueron informados con menor frecuencia. En relación con los eventos adversos de grado 3 se informaron en el 70% de los casos. Los más frecuentes fueron la astenia/fatiga que se reportó en casi la tercera parte de los pacientes y la artralgia que se informó en casi una cuarta parte. Otros eventos adversos fueron estreñimiento, lumbalgia, pérdida de peso, cefalea, hipertensión, hiporexia, edema, sofoco y dificultad miccional.

Gráfico 3:

Resultados posteriores al tratamiento en las pacientes con cáncer de próstata que fueron incluidos en el estudio.



Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 4:

Resultados posteriores al tratamiento en las pacientes con cáncer de próstata que fueron incluidos en el estudio.

Características	f (n= 50)	% (n= 50)
Inicio quimioterapia citotóxica	12	24.0
Valor PSA postratamiento	100 – 999 ng/ml	28.0
	menor de 100 ng/ml	72.0
incremento del valor de PSA postratamiento.	14	28.0
Progresión radiológica	26	52.0
Muerte	32	64.0

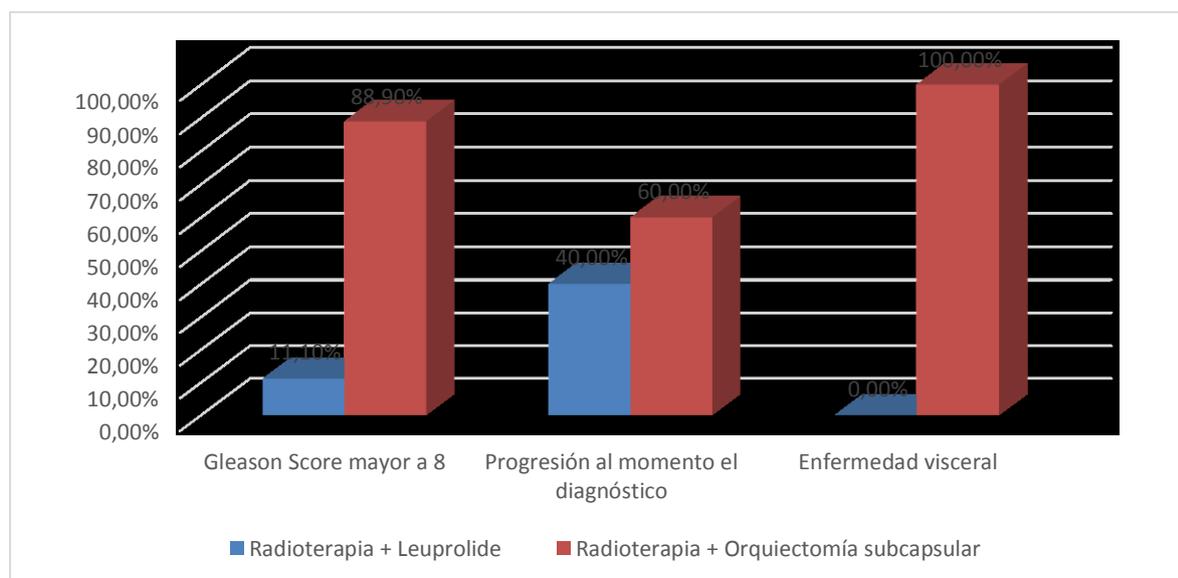
Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Interpretación: Posterior al tratamiento, una quinta parte de los pacientes tuvo que iniciar quimioterapia citotóxica. Casi tres cuartas partes de los pacientes reportaron una valor de PSA postratamiento menor a 100. El promedio de PSA fue de 124 ng/ml siendo el menor valor informado de 0.01 ng/ml y el mayor de 937 ng/ml. Se registro incremento del valor de PSA posterior al tratamiento en casi un tercio de los pacientes. La progresión radiológica fue reportada en algo más de la mitad de los casos y la muerte se produjo en casi dos tercios de los casos. (Tabla 4).

Gráfico 4:

Comparación de las características previas según tipo de tratamiento



Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 5

Comparación de las características previas según tipo de tratamiento

Características	Tipo de esquema terapéutico		Valor de P
	Radioterapia + Leuprolide (n= 25)	Radioterapia + Orquiectomía subcapsular (n= 25)	
Gleason Score mayor a 8	1 11.1%	8 88.9%	.012
Progresión al momento del diagnóstico	8 40.0%	12 60.0%	.248
Enfermedad visceral	0 0.0%	4 100.0%	.055
Edad	77,04 ± 7,56	75,24 ± 9,78	.471
PSA	436,748 ± 6,583,078	403,873 ± 7,608,549	.871
Hb al iniciar tratamiento	11,124 ± 20,592	11,424 ± 19,852	.602
Valor de LDH al iniciar tratamiento.	453,360 ± 2,061,223	433,440 ± 1,848,306	.721

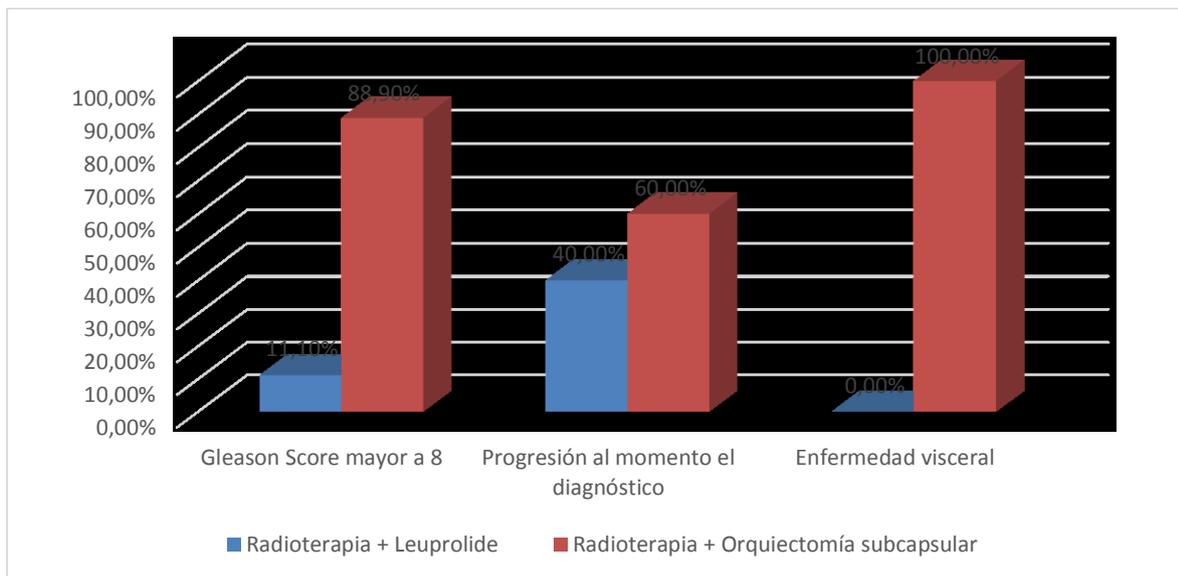
Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Interpretación: Una clasificación de Gleason Score mayor a 8 fue significativamente mayor entre pacientes que fueron indicados con radioterapia y orquiectomía subcapsular neoadyuvante

($P < 0.05$). En cuanto a la progresión al momento del diagnóstico y presencia de enfermedad visceral existió una tendencia a ser mayor entre pacientes en radioterapia y orquiectomía subcapsular pero no se evidencio diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$). La edad, el valor de PSA, la hemoglobina y niveles de LDH fueron similares entre los grupos por lo cual tampoco se reportaron diferencias estadísticamente significativos ($P > 0.05$) (Gráfico 4:

Comparación de las características previas según tipo de tratamiento



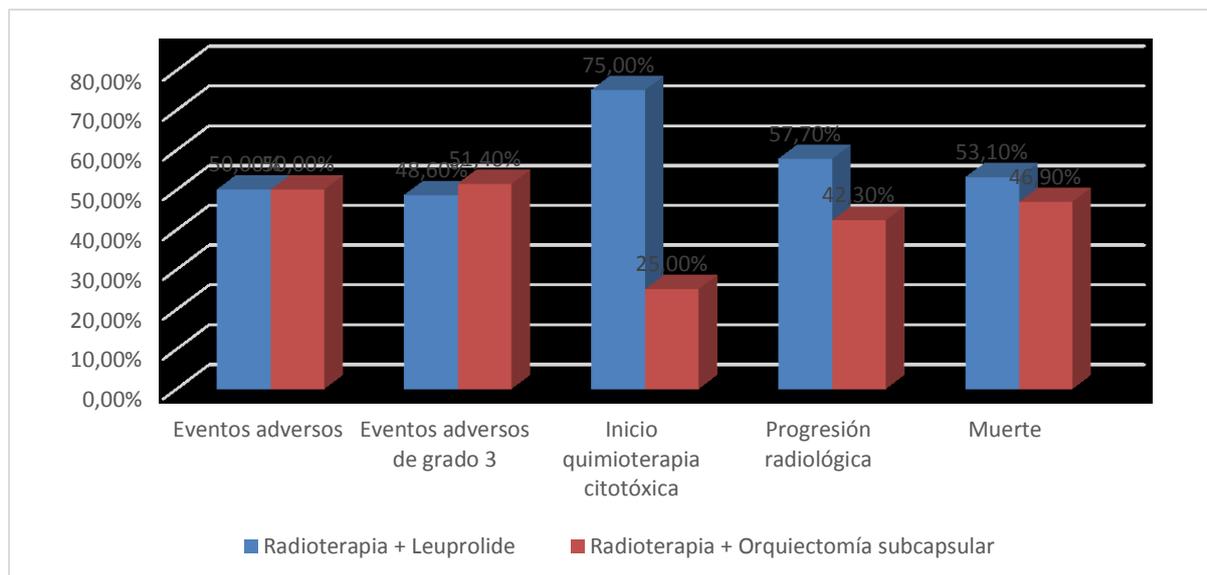
Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 5)

Gráfico 5

Comparación de los resultados postratamiento según tipo de tratamiento



Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 6

Comparación de los resultados postratamiento según tipo de tratamiento

Parámetros	Tipo de esquema terapéutico		Valor de P
	Radioterapia + Leuprolide (n= 25)	Radioterapia + Orquiectomía subcapsular (n= 25)	
Eventos adversos	22 50.0%	22 50.0%	.666
Eventos adversos de grado 3	17 48.6%	18 51.4%	.758
Inicio quimioterapia citotóxica	9 75.0%	3 25.0%	.047
Valor PSA postratamiento	1,122,028 ± 19,642,542	1,359,212 ± 27,851,511	0.09
Progresión radiológica	15 57.7%	11 42.3%	.258
Muerte	17 53.1%	15 46.9%	.556

Fuente: Base de datos

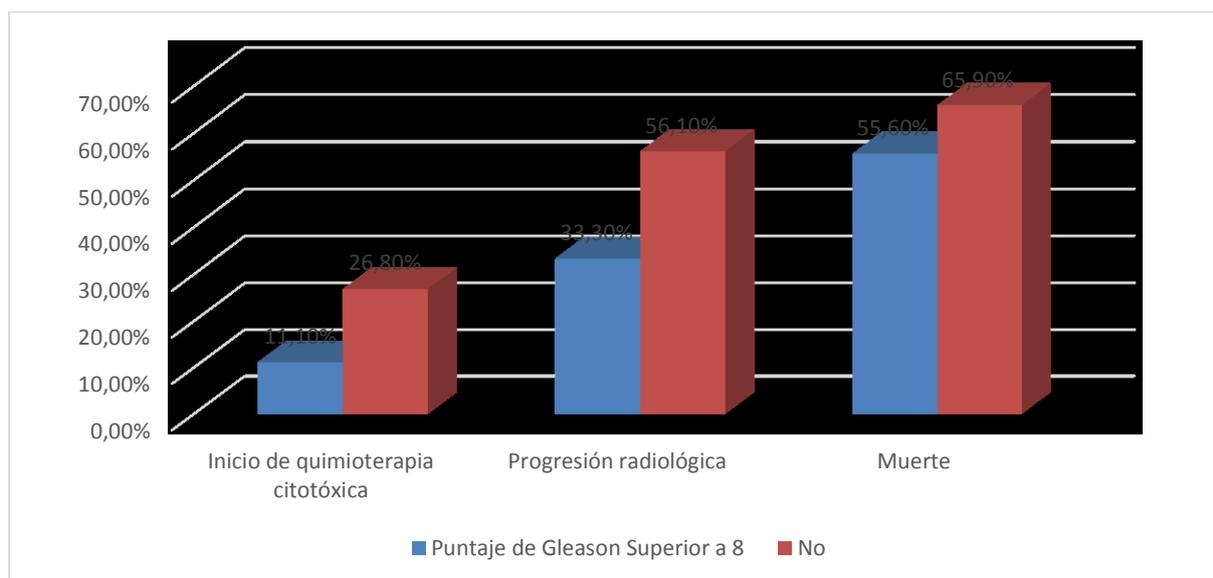
Elaborado por: José Sabando

Interpretación: Al comparar la presencia de eventos adversos en general y de eventos adversos grado 3, la proporción fue similar en ambos grupos de tratamiento por lo cual no se evidenció diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$). En relación con la necesidad de iniciar quimioterapia citotóxica, esta fue significativamente mayor entre pacientes en tratamiento con radioterapia + ADT que entre los que fueron indicados para radioterapia con orquiectomía subcapsular ($P < 0.05$), sin embargo, el análisis del OR mostró que la reducción del riesgo no

fue constante al evidenciarse que el intervalo superior se encontraba por sobre 1 (OR 0.242; IC95% 0.056 – 1.040). El valor de PSA postratamiento fue ligeramente mayor entre pacientes con radioterapia más orquiectomía subcapsular, pero sin conseguir una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$). Existió una tendencia a una mayor progresión de enfermedad radiológica y muerte entre pacientes tratados con radioterapia más ADT, pero esto no fue una diferencia estadística ($P > 0.05$) (Tabla 6)

Gráfico 6

Análisis de la influencia de una clasificación de Gleason superior a 8 en los resultados del tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo



Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Tabla 7

Análisis de la influencia de una clasificación de Gleason superior a 8 en los resultados del tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo

Características	Clasificación de Gleason superior a 8		Valor de P
	Si (n= 9)	No (n= 41)	
Inicio de quimioterapia citotóxica	1 11.1%	11 26.8%	.299
Progresión radiológica	3 33.3%	23 56.1%	.193
Muerte	5 55.6%	27 65.9%	.413
Valore de PSA postratamiento	114.54 ± 301.27	1256,15 ± 227,35	.599

Fuente: Base de datos

Elaborado por: José Sabando

Interpretación: El análisis multivariado determinó que la prevalencia de un clasificación de Gleason superior a 8 no influyó de manera estadísticamente significativa en los resultados del tratamiento ya que en ninguno se verificó ventaja estadística ($p > 0.05$).

CAPÍTULO IV

4. DISCUSIÓN

4.1. CONTRASTACIÓN EMPÍRICA

En el estudio de (Weiner et al., 2020) la orquiectomía que fue una intervención poco realizada en el caso de cáncer de próstata luego de una mediana de seguimiento de 30 meses, el tipo de castración no se asoció con diferencias en la supervivencia con el tratamiento médico (HR 1.02, IC 95% 0.95-1.09, $p = 0.6$), lo que es concordante con los hallazgos del presente estudio en donde la mortalidad no difirió significativamente. De hecho, estudios anteriores como el de Bennet (Bennett et al., 1999) habían señalado que con leuprolida sola no se conseguían beneficios evidentes, solo con la adición de flutamida ya que se incrementaba en 10% la supervivencia general (RR = 0,90, IC95% = 0,79, 1,00). Esto está en relación con el hecho de que se conoce desde hace tiempo (Kitahara et al., 1997) que leuprolida y un antiandrógeno disminuyen la LH sérica de forma significativa a un nivel indetectable.

Es evidente según el estudio el buen resultado asociado al uso de la castración quirúrgica que ya ha sido notificado por estudios como el de Agarwal (Agarwal & Agrawal, 2012) sin embargo hay que tomar en cuenta que hay un factor importante a analizar del uso de esta opción terapéutica como señala el autor, el beneficio de un costo muchísimo menor y el mantenimiento de la satisfacción estética que se refleja con puntuaciones significativamente mayores de e los pacientes con OSB ($p < 0,0001$), e inclusive los autores van más allá indicando que debe ser indicada como el tratamiento de elección quirúrgico, esto a pesar que con la aparición del tratamiento con análogos de LHRH la frecuencia de esta intervención quirúrgica ha disminuido. Al analizar también estos resultados es necesario tener en cuenta que Rud (Rud et al., 2011) ha señalado una baja tasa de complicaciones postoperatorias menores con la OSB, también informa de una baja tasa de problemas psicológicos y menor morbilidad.

4.2. LIMITACIONES

La limitación del estudio es el tamaño de la población, ya que la relación de los tratamiento era de 1 a 1 y la población de pacientes con leuprolide era pequeña por lo cual se tuvo que incluir una población menor de pacientes con orquiectomía. Esto determina muy probablemente que en el caso de la ventaja estadísticamente significativa del uso de RT+OSB la disminución del riesgo con el cálculo del OR no se mantenga constante.

4.3. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Sobrevida a largo plazo de los pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo, según el tipo de tratamiento.
- Utilidad de las terapias biológicas para el tratamiento del cáncer de próstata.
- Factores de riesgo de fracaso del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata

CAPÍTULO V

5. PROPUESTA

Cartilla informativa para pacientes con Cáncer de Próstata de Muy Alto Riesgo que requerirán Orquiectomía Subcapsular bilateral

¿Qué es la orquiectomía?

La orquiectomía es la extirpación de los testículos. Tanto el pene como la bolsa escrotal mantienen su simetría anatómica. La razón de orquiectomía es debido a que al disminuir el suministro de hormona testosterona frenamos el crecimiento del tumor. La orquiectomía subcapsular consiste en retirar el tejido de revestimiento testicular productor de testosterona. Esto deja un escroto de aspecto aparentemente normal. Funciona para detener la producción de testosterona en los testículos. No es tan complicadas como una vasectomía y toma menos de 30 minutos realizarla.

¿Qué esperar después de la cirugía?

La orquiectomía se puede realizar como un procedimiento ambulatorio o con una estadía corta en el hospital. Por lo general, puede reanudar sus actividades habituales en 1 o 2 semanas. Y puede esperar una recuperación completa en 2 a 4 semanas.

¿Por qué se hace?

La orquiectomía ayuda aliviando síntomas, disminuir la incidencia de complicaciones y prolongar la supervivencia por cáncer de próstata. A veces también se necesita tratamiento con radiación.

¿Qué tan bien funciona?

La orquiectomía a menudo hace que el tumor se encoja y alivia el dolor de huesos. Pero debe de tener en cuenta que esta cirugía no cura el cáncer de próstata, aunque puede prolongar la supervivencia.

¿Qué riesgos puedo esperar?

La orquiectomía provoca cambios hormonales repentinos en el cuerpo. Entre los *side effects* más conocidos tenemos:

- Disminución de la libido
- Impotencia sexual
- Esterilidad.
- Osteoporosis
- Pérdida de masa muscular.
- Aumento de peso.
- Ginecomastia
- Sofocos.

Información Adicional

Los niveles de la hormona testosterona en el cuerpo puede verse reducida por terapia hormonal o cirugía. Una orquiectomía es el método definitivo para disminuir los niveles de testosterona. La terapia hormonal no se presenta como un método definitivo por lo tanto se debe mantener un control farmacológico estricto. Algunos hombres optan por someterse a una cirugía reconstructiva después de una orquiectomía. Para ello, el cirujano sustituye los testículos por testículos artificiales.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

En relación a los resultados que se acaban de presentar, puede concluirse que se confirma la hipótesis de que la radioterapia con neoadyuvancia de orquiectomía subcapsular, es una mejor opción terapéutica que la neoadyuvancia con leuprolide en el tratamiento del cáncer de próstata de muy alto riesgo ya que se relaciona con una menor cantidad de casos que requieren el inicio de terapia citotóxica, sin embargo en la reducción del riesgo se pudo observar que este no se mantenido constante por lo que se requieren más estudios. No se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos generales o de grado 3, niveles de PSA postratamiento, progresión radiológica o muerte. Una Gradación de Gleason 8 o mayor, que fue la única diferencia estadística entre las características basales del grupo de estudio no influyó en el resultado terapéutico.

Otros hallazgos fueron que lo pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo eran pacientes adultos mayores la mayoría con valores que no superan los 1000 ng/ml. Muy pocos tienen un Gleason score superior a 8, que presentan altas tasas de progresión al momento del diagnóstico, en los que pocas veces se identifica enfermedad visceral, en los que a menudo se evidencia anemia y valores de LDH que no superan las 500 U/l

RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones presentadas, se recomienda:

- Recomendar a la orquiectomía subcapsular como la opción de castración quirúrgica más adecuada para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo atendidos en el hospital Teodoro Maldonado Carbo
- Realizar un estudio de supervivencia para el análisis de los resultados terapéuticos de la orquiectomía subcapsular en pacientes con cáncer de próstata de muy alto riesgo atendidos en esta institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, M., & Agrawal, M. S. (2012). Can Subepididymal Orchiectomy Re-emerge as the Treatment of Choice in Patients with Advanced Prostatic Carcinoma? *The Indian Journal of Surgery*, 77(1), 23–27. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0741-z>
- Aizawa, R., Takayama, K., Nakamura, K., Inoue, T., Yamasaki, T., Kobayashi, T., Akamatsu, S., Ogawa, O., & Mizowaki, T. (2019). Ten-year outcomes of high-dose intensity-modulated radiation therapy for nonmetastatic prostate cancer with unfavorable risk: Early initiation of salvage therapy may replace long-term adjuvant androgen deprivation. *International Journal of Clinical Oncology*, 24(10), 1247–1255. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01478-y>
- Anwar, M., Weinberg, V., Seymour, Z., Hsu, I. J., Roach, M., & Gottschalk, A. R. (2016). Outcomes of hypofractionated stereotactic body radiotherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer. *Radiation Oncology (London, England)*, 11. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0585-y>
- Constitución del Ecuador, Registro Oficial 449 (2009). https://www.oas.org/juridico/pdfs/mesicic4_ecu_const.pdf
- Ley Orgánica de Educación Superior, Registro Oficial (2010). <https://www.ces.gob.ec/documentos/Normativa/LOES.pdf>
- Bánkowski, Z., Bryant, J. H., & Last, J. M. (1991). *Ethics and epidemiology: International guidelines proceedings of the XXVth CIOMS Conference, Geneva, Switzerland, 7-9 November 1990*. CIOMS. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/1991_INTERNATIONAL_GUIDELINES.pdf
- Bennett, C. L., Tosteson, T. D., Schmitt, B., Weinberg, P. D., Ernstoff, M. S., & Ross, S. D. (1999). Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2(1), 4–8. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500265>

- Braeckman, J., & Michielsen, D. (2014). Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuporelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: A Belgian prospective non-interventional study. *Archives of Medical Science : AMS*, *10*(3), 477–483. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.43743>
- Chang, A. J., Autio, K. A., Roach, M., & Scher, H. I. (2014). “High-Risk” Prostate Cancer: Classification and Therapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *11*(6), 308–323. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.68>
- Chen, L. N., Suy, S., Uhm, S., Oermann, E. K., Ju, A. W., Chen, V., Hanscom, H. N., Laing, S., Kim, J. S., Lei, S., Batipps, G. P., Kowalczyk, K., Bandi, G., Pahira, J., McGeagh, K. G., Collins, B. T., Krishnan, P., Dawson, N. A., Taylor, K. L., . . . Collins, S. P. (2013). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: The Georgetown University experience. *Radiation Oncology (London, England)*, *8*, 58. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-58>
- CIOMS, & WHO. (2009). *International ethical guidelines for epidemiological studies*. CIOMS. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf
- Cooperberg, M. R., Broering, J. M., & Carroll, P. R. (2009). Risk Assessment for Prostate Cancer Metastasis and Mortality at the Time of Diagnosis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *101*(12), 878–887. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp122>
- Cooperberg, M. R., Pasta, D. J., Elkin, E. P., Litwin, M. S., Latini, D. M., DuChane, J., & Carroll, P. R. (2005). The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of Urology*, *173*(6), 1938–1942. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7>
- Dadwal, U. C., Chang, E. S., & Sankar, U. (2018). Androgen Receptor-CaMKK2 Axis in Prostate Cancer and Bone Microenvironment. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00335>
- Freeman, D. E., & King, C. R. (2011). Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: Five-year outcomes. *Radiation Oncology (London, England)*, *6*, 3. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-3>

- Freitas, C. S. M. de, & Soares, A. N. (2020). Efficacy of Leuprorelide acetate (Eligard®) in daily practice in Brazil: A retrospective study with depot formulations in patients with prostate cancer. *International Brazilian Journal of Urology : Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 46(3), 383–389. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0212>
- INEC. (2020a). *Tabulados y Series de Morbilidad: 2019*. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Estadísticas Hospitalarias. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>
- INEC. (2020b). *Tabulados y Series de Mortalidad*. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Estadísticas Vitales. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>
- Katz, A. J., Santoro, M., Diblasio, F., & Ashley, R. (2013). Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Disease control and quality of life at 6 years. *Radiation Oncology (London, England)*, 8, 118. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-118>
- Kitahara, S., Yoshida, K., Ishizaka, K., Kageyama, Y., Kawakami, S., Tsujii, T., & Oshima, H. (1997). Stronger suppression of serum testosterone and FSH levels by a synthetic estrogen than by castration or an LH-RH agonist. *Endocrine Journal*, 44(4), 527–532. <https://doi.org/10.1507/endocrj.44.527>
- Labanda, J. (2011). *Evaluación de los pacientes sospechosos de cáncer prostático sometidos a biopsia transrectal guiada por ecografía y su correlación histopatológica, Hospital Regional 2 del IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" 2009-2010. Tesis de Especialidad*. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/2302/1/CD%20001-%20LABANDA%20MU%c3%91OZ%20JIMMY%20EDUARDO.pdf>
- Li, J., Guo, Y., Qiu, S., He, M., Jin, K., Zheng, X., Tu, X., Liao, X., Yang, L., & Wei, Q. (2019). Significance of tertiary Gleason pattern 5 in patients with Gleason score 7 after radical prostatectomy: A retrospective cohort study. *OncoTargets and Therapy*, 12, 7157–7164. <https://doi.org/10.2147/OTT.S218001>
- Lin, Y.-W., Lin, L.-C., & Lin, K.-L. (2014). The Early Result of Whole Pelvic Radiotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy Boost for High-Risk Localized Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00278>

- Manetta, R., Palumbo, P., Gianneramo, C., Bruno, F., Arrigoni, F., Natella, R., Maggioletti, N., Agostini, A., Giovagnoni, A., Di Cesare, E., Splendiani, A., Masciocchi, C., & Barile, A. (2019). Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland Surgery*, S216-S222. <http://gs.amegroups.com/article/view/26128>
- Mercado, C., Kress, M.-A., Cyr, R. A., Chen, L. N., Yung, T. M., Bullock, E. G., Lei, S., Collins, B. T., Satinsky, A. N., Harter, K. W., Suy, S., Dritschilo, A., Lynch, J. H., & Collins, S. P. (2016). Intensity-Modulated Radiation Therapy with Stereotactic Body Radiation Therapy Boost for Unfavorable Prostate Cancer: The Georgetown University Experience. *Frontiers in Oncology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00114>
- Merseburger, A. S., Alcaraz, A., & Klot, C. A. von (2016). Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *OncoTargets and Therapy*, 9, 7263–7274. <https://doi.org/10.2147/OTT.S117176>
- Miranda-Filho, A., Bray, F., Charvat, H., Rajaraman, S., & Soerjomataram, I. (2020). The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiology*, 69, 101802. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101802>
- Østergren, P. B., Kistorp, C., Fode, M., Henderson, J., Bennedbæk, F. N., Faber, J., & Sønksen, J. (2016). Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Urology*, 197(6), 1441–1447. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.12.003>
- Rud, O., Peter, J., Kheyri, R., Gilfrich, C., Ahmed, A. M., Boeckmann, W., Fabricius, P. G., & May, M. (2011). Subcapsular Orchiectomy in the Primary Therapy of Patients with Bone Metastasis in Advanced Prostate Cancer: An Anachronistic Intervention? *Advances in Urology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/190624>
- Sade, J. P., Báez, C. A. V., Greco, M., Martínez, C. H., Avitia, M. Á. Á., Palazzo, C., Toriz, N. H., Trujillo, P. I. B., Bastos, D. A., Schutz, F. A., Bella, S., Nogueira, L., & Shore, N. D. (2018). Optimizing the treatment of metastatic castration-resistant prostate

- cancer: A Latin America perspective. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 35(4), 56. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1105-8>
- Schmoldt, A., Benthe, H. F., & Haberland, G. (1975). Digitoxin metabolism by rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 24(17), 1639–1641.
- Sierra, M. S., Soerjomataram, I., & Forman, D. (2016). Prostate cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 44 Suppl 1, S131-S140. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.06.010>
- Tunn, U. W. (2011). A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: A non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology*, 11, 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-11-15>
- Wang, S.-C., Ting, W.-C., Chang, Y.-C., Yang, C.-C., Lin, L.-C., Ho, H.-W., Chu, S.-S., & Lin, Y.-W. (2020). Whole Pelvic Radiotherapy With Stereotactic Body Radiotherapy Boost vs. Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients With High or Very High-Risk Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00814>
- Warde, P., Mason, M., Ding, K., Kirkbride, P., Brundage, M., Cowan, R., Gospodarowicz, M., Sanders, K., Kostashuk, E., Swanson, G., Barber, J., Hiltz, A., Parmar, M. K. B., Sathya, J., Anderson, J., Hayter, C., Hetherington, J., Sydes, M. R., & Parulekar, W. (2011). Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: A randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 378(9809), 2104–2111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61095-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61095-7)
- Weiner, A. B., Cohen, J. E., DeLancey, J. O., Schaeffer, E. M., & Aufferberg, G. B. (2020). Surgical versus Medical Castration for Metastatic Prostate Cancer: Use and Overall Survival in a National Cohort. *The Journal of Urology*, 203(5), 933–939. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000684>
- Zheng, H., Chen, J., Qiu, W., Lin, S., Chen, Y., Liang, G., & Fang, Y. (2017). Safety and Efficacy of First-Line Treatments for Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Indirect Comparison. *BioMed Research International*, 2017, 3941217. <https://doi.org/10.1155/2017/3941217>

ANEXO

Anexo 1: Formulario de recolección de información

Resultado Terapéutico De La Neoadyuvancia Concurrente Con Orquiectomía Subcapsular O Leuprolide Para Radioterapia Del Cancer De Próstata De Muy Alto Riesgo

Formulario: HC:

1- Edad: años

2- PSA ng/dl

3- Puntuación de Gleason ≥ 8 al momento del diagnóstico: Si No

4- Tipo de Progresión al momento del diagnóstico: únicamente progresión de APE
Progresión radiográfica con o sin progresión

5- Enfermedad visceral: Si No

6- Hb al iniciar el tratamiento: g/dl

7- Fecha de inicio del tratamiento:

8- Tipo de esquema terapéutico: Leuprolide Orquiectomía Subcapsular

9- Valor de LDH al iniciar al tratamiento: U/l

10- Eventos adversos: Si No

11- Tipo de evento adverso: fatiga lumbalgia/dorsalgia
Estreñimiento artralgia hiporexia sofocos
cefalea diarrea hipertensión astenia
perdida de peso edema periférico otros

12- Eventos adversos de grado 3 o superior: Si No

13- Tipo de evento adverso de grado 3 o superior: lumbalgia/dorsalgia
Estreñimiento artralgia hiporexia sofocos
cefalea diarrea hipertensión astenia
perdida de peso edema periférico fatiga
otros

14- Inicio de quimioterapia citotóxica: Si No

15- Fecha de inicio del tratamiento citotóxico

16- Valor de PSA postratamiento: ng/dl

17- Incremento del valor de PSA en el postratamiento: Si No

18- Fecha de incremento del PSA postratamiento:

19- Progresión radiológica en el postratamiento: Si No

20- Fecha de progresión radiológica

21- Muerte: Si No

22- Fecha de Muerte:

23- Fecha de última consulta:

Anexo 2:
Base de datos

Formulario	HC	Edad	PSA	Gleason Score mayor a 8	Tipo de progresión a dx	Enfermedad vísceral	Hb al iniciar txto	Fecha de inicio del txto.	Tipo de esquema terapéutico	Valor de LDH al iniciar txto.	Eventos adversos	diarrea	Estreñimiento	Artralgia	Astenia/Fatiga	Lumbalgia	Hiporexia	Anemia	Náusea	Evento adverso grado 3 o superior	Artralgia 3	Astenia/fatiga 3	Estreñimiento 3	Lumbalgia 3	Cefalea 3	Dificultad Miccional 3	Hiporexia 3	Efedra 3	Sofoco 3	Pérdida de peso 3	Inicio quimioterapia citotóxica	Inicio de txto. Citotóxico	Valor PSA postto.	Incremento del valor de PSA postto.	Fecha de incremento de PSA postto.	Progresión rx	Fecha de progresión rx	Muerte	Fecha de muerte
1	1168771	80	38	SI	No	No	10.4	03/01/2019	ADT	374	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	31/07/2018	43.4	No	No	No	No	18/06/2019			
2	305722	75	30	No	SI	No	11.7	23/04/2018	ADT	163	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	23.4	No	No	No	SI	11/01/2019			
3	146620	64	1000	No	SI	No	9.8	10/03/2016	ADT	521	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	147	SI	26/12/2017	SI	05/09/2018	SI	14/06/2019		
4	63595	65	58	No	No	No	9.3	22/03/2017	ADT	422	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	188	No	No	SI	SI	27/08/2017			
5	1356696	81	110	No	No	No	9.8	05/08/2019	ADT	342	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	45	No	No	SI	SI	12/06/2020			
6	1733544	75	6.7	No	No	No	9.2	26/04/2019	ADT	641	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	0.42	No	No	No	No	No			
7	1740904	75	129	No	No	No	8.9	11/08/2019	ADT	494	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	4.5	No	No	No	No	No			
8	55379	82	900	No	SI	No	12.6	03/03/2016	ADT	645	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	16/05/2017	245	SI	16/05/2017	SI	SI	30/12/2018		
9	291266	77	26	No	SI	No	13.7	29/08/2018	ADT	516	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	3.7	SI	19/02/2019	SI	SI	05/04/2019			
10	521840	78	128	No	No	No	11.8	25/10/2019	ADT	269	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	0.68	No	SI	SI	SI	19/12/2020			
11	1759344	84	1031	No	No	No	13.2	19/07/2019	ADT	340	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	337	No	SI	SI	SI	12/04/2020				
12	60767	86	59	No	No	No	11.4	17/06/2019	ADT	347	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	2.58	No	No	No	No	No				
13	1295063	80	127	No	SI	No	11.7	25/01/2019	ADT	641	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1.23	No	No	No	No	No	No			
14	503050	68	145	No	No	No	10.3	10/04/2019	ADT	611	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1.27	No	SI	SI	SI	02/09/2020				
15	87826	70	2767	No	No	No	13.9	21/05/2018	ADT	641	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	7.88	No	No	No	No	No	No			
16	1213855	90	600	No	No	No	4.4	04/09/2018	ADT	341	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	131.8	No	No	No	No	No	No			
17	1763055	68	60	No	SI	No	11.1	20/11/2017	ADT	322	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	3.4	No	SI	SI	SI	31/01/2018	SI	29/05/2019		
18	187700	78	37	No	No	No	13.0	18/07/2019	ADT	141	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	SI	No	937	SI	22/11/2019	SI	05/04/2020	SI	14/09/2020			
19	601094	70	90	No	No	No	13.0	19/07/2016	ADT	418	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	24	No	No	No	No	No	No			
20	1335804	69	1282	No	No	No	11.0	02/05/2018	ADT	1161	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	SI	No	No	No	16.71	SI	SI	SI	SI	19/01/2019	No	No		
21	287387	91	222	No	No	No	9.7	20/03/2017	ADT	347	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	SI	SI	No	SI	SI	No	No	No	No	1.97	SI	29/05/2017	SI	29/05/2017	SI	30/08/2018			
22	269797	71	477	No	No	No	11.1	24/02/2017	ADT	427	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	SI	No	No	No	46.8	SI	SI	SI	SI	09/12/2011	SI	29/08/2019		
23	240791	79	40	No	SI	No	11.8	23/06/2016	ADT	269	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	SI	No	No	No	SI	SI	08/03/2017	13.57	No	SI	SI	SI	17/06/2019			
24	82673	85	1500	No	SI	No	14.0	25/08/2016	ADT	516	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	SI	SI	No	No	226	No	SI	SI	SI	25/08/2017	SI	24/10/2018		
25	416160	85	56	No	No	No	11.3	03/09/2018	ADT	425	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	0.32	No	No	No	No	SI	17/04/2018	SI	24/09/2019	
26	1239460	84	12	SI	SI	No	14.0	28/12/2018	ORQ	243	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	3	No	No	No	No	No	No			
27	1463583	65	669	SI	No	SI	12.0	17/08/2016	ORQ	558	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	SI	SI	No	No	No	No	SI	No	13	No	SI	SI	SI	SI	12/05/2016			
28	297146	82	71	No	SI	No	12.3	25/06/2019	ORQ	259	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	17	SI	17/05/2020	SI	SI	SI	No	No		
29	15658	81	119	SI	SI	No	13.3	22/03/2016	ORQ	445	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	SI	No	No	No	22	No	SI	SI	SI	31/08/2016	SI	28/04/2017		
30	872724	82	6.92	No	SI	No	11.4	25/04/2016	ORQ	740	SI	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	SI	20/09/2012	24	No	No	No	No	No	No		
31	296766	83	3143	SI	SI	SI	13.0	19/02/2019	ORQ	234	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	28	No	SI	SI	SI	08/06/2019	No	No		
32	1534420	60	10	No	No	No	11.8	14/08/2017	ORQ	347	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	29	SI	01/06/2018	SI	01/06/2018	SI	12/09/2018			
33	87389	74	40	No	SI	No	14.0	13/02/2018	ORQ	399	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	34	No	SI	SI	SI	28/01/2020	SI	02/07/2020		
34	492832	60	166	No	No	No	10.0	10/06/2019	ORQ	350	SI	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	50	No	No	No	SI	SI	03/09/2017			
35	1501617	70	150	No	SI	No	12.0	09/08/2016	ORQ	649	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	SI	No	No	No	No	74	No	SI	SI	SI	SI	16/12/2016			
36	261436	82	599	No	SI	No	11.0	22/11/2016	ORQ	620	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	137	No	SI	SI	SI	SI	21/11/2018			
37	55042	70	102	No	No	No	10.6	08/04/2020	ORQ	246	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	SI	No	No	No	No	209	SI	28/07/2020	No	SI	SI	SI	31/07/2020		
38	547855	83	80	No	SI	No	8.1	18/07/2019	ORQ	578	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	952	SI	27/07/2020	No	SI	SI	SI	30/08/2020		
39	97815	85	43.7	No	SI	No	11.0	24/04/2018	ORQ	160	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	713	SI	11/11/2018	No	SI	SI	SI	23/07/2019		
40	1483107	72	2389	SI	No	SI	11.2	04/06/2017	ORQ	568	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	No	No	0.01	No	SI	SI	SI	SI	10/11/2017	No	SI	23/04/2018
41	1617902	47	145.2	No	SI	No	14.1	21/06/2016	ORQ	147	SI	No	No	No	SI	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	917	No	SI	SI	SI	SI	13/09/2019	No	No	
42	1253820	82	500	SI	No	No	6.6	18/02/2019	ORQ	212	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0.03	No	No	No	No	No	No	No		
43	1868417	74	17.5	No	No	No	13.0	06/11/2019	ORQ	427	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0.33	No	No	No	No	No	No	No		
44	30091	70	90.4	No	No	No	11.4	09/05/2019	ORQ	641	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	10.1	No	No	SI	SI	SI	SI	26/10/2020		
45	50097	79	131	No	No	No	13.5	11/05/2018	ORQ	395	SI	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	13.1	No	No	SI	SI	SI	SI	18/02/2020		
46	594123	75	1049	SI	SI	SI	9.0	28/05/2019	ORQ	474	SI	No	No	SI	No	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	No	No	No	No	No	3.65	No	SI	SI	SI	SI	SI	03/06/2020		
47	344583	83	106	SI	No	No	12.4	31/08/2017	ORQ	512	SI	No	No	SI	SI	No	No	No	No	No	SI	No	SI	No	SI	No	No	SI	No	3.8	No	No	No	No	No	No	No		
48	1585409	78	225	No	No	No	12.3	15/05/2019	ORQ	247	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	SI	No	No	No	SI	No	No	No	30.78	No	No	SI	SI					