



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**SOBREVIDA LIBRE DE FALLA BIOQUÍMICA EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE  
RIESGOS BAJO E INTERMEDIO TRATADOS CON  
RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA**

**P R E S E N T A:**

**DIEGO IVÁN JUÁREZ GONZÁLEZ**

**ASESOR PRINCIPAL DE TESIS:  
DR JESÚS ARMANDO FÉLIX LEYVA**

**ASESORES ASOCIADOS:  
DR MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA  
DRA JESSICA CHÁVEZ NOGUEDA**



**Ciudad de México, 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dictamen de Aprobación



Jueves, 08 de agosto de 2019

Ref. 09-B5-61-2800/201900/ 1702

Dr. Jesus armando felix leyva  
DIVISION DE ONCOLOGIA Y URO NEFROLOGIA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA,  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **SOBREVIDA LIBRE DE FALLA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE RIESGOS BAJO E INTERMEDIO TRATADOS CON RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2019-785-067.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dra. María Susana Navarrete Navarro  
Secretaría Ejecutiva  
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:  
Se anexa dictamen  
SNN/ iah. F-CNIC-2019-061

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Título:**

Sobrevida libre de falla bioquímica en pacientes con cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio tratados con radioterapia estereotáctica

Que presenta como tema de tesis para obtener el título de la Especialidad Médica en Radio Oncología

**Tesista:**

---

**Dr. Diego Iván Juárez González**  
Matrícula UNAM 515231454  
Matrícula IMSS 98378365  
Médico Residente de Radio Oncología  
UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Correo electrónico: [dr.diego.i.juarez@gmail.com](mailto:dr.diego.i.juarez@gmail.com)  
Teléfono: 5535630988

**Asesor principal de Tesis:**

---

**Dr. Jesús Armando Félix Leyva**  
Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Correo electrónico: [armandofelix@me.com](mailto:armandofelix@me.com)  
Teléfono: 56276900, extensión 22624

**Asesores asociados:**

---

**Dr Marcos Gutiérrez de la Barrera**  
Jefe de la División de Investigación de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Correo electrónico: [marcos.gutierrezb@imss.gob.mx](mailto:marcos.gutierrezb@imss.gob.mx)  
Teléfono: 56276900, extensión 22701

---

**Dra Jessica Chávez Noguera**  
Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Correo electrónico: [chaveznogueda@icloud.com](mailto:chaveznogueda@icloud.com)  
Teléfono: 56276900, extensión 22624

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Autorización de tesis:**

---

**Dr. Jesús Armando Félix Leyva**

Profesor Titular de la Especialidad en Radio Oncología e  
Investigador Responsable  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dra. Patricia Pérez Martínez**

Jefe de la División de Educación en Salud  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Odilón Félix Quijano Castro**

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## HOJA DE DATOS DE TESIS

<b>Datos del Alumno (Autor)</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o Escuela Carrera No. De cuenta	Juárez González Diego Iván 5535630988 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina, Radio Oncología 515231454
<b>Datos de asesor</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Félix Leyva Jesús Armando
<b>Datos de la tesis</b>	
Título  No de páginas Año Número de registro	Sobrevida libre de falla bioquímica en pacientes con cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio tratados con radioterapia estereotáctica 46 2019 2019-785-067

## **AGRADECIMIENTOS**

*“Agradece a la llama su luz, pero no olvides el pie del candil que, constante y paciente, la sostiene en la sombra”*

*Rabindranath Tagore*

*La culminación de este trabajo se debe al conjunto de esfuerzos de varias personas, procuro tomar lo mejor de cada una de ellas por lo que yo soy la conjunción de todas ellas. Mis gestos, frases, decisiones... todas ellas son su reflejo.*

*Sin el apoyo de mi familia, principalmente a mis dos madres, Natalia y Lucía, no habría logrado todo lo que he hecho. Solo Dios sabe cuanto las pienso cada día.*

*Al Dr. Félix Leyva que más que por ser mi asesor de tesis, le agradezco que me haya ofrecido su amistad. Una persona noble como usted merece lo mejor en esta vida.*

*Al Dr. Gutiérrez de la Barrera, prácticamente este trabajo no lo hubiera terminado sin él.*

*A mis amigos y compañeros de la especialidad; especialmente a Juan Carlos, gracias por enseñarme a ser paciente y por hacer conocido la Ciudad de México juntos.*

*Podría enumerar a más personas del Hospital de Oncología, sé que es injusto de mi parte no nombrarlas, pero cada una sabe lo mucho que la aprecio. Gracias a toda esa gente que hizo que el Hospital se volviera mi segunda casa.*

## II. INDICE

RESUMEN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
OBJETIVOS.....	21
HIPÓTESIS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
ASPECTOS ÉTICOS.....	28
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	29
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXOS.....	42

### III. RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años de los pacientes con cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio tratado con radioterapia estereotáctica fraccionada.

**MARCO TEÓRICO:** El cáncer de próstata es el segundo tumor maligno más común a nivel mundial en la población masculina y en México ocupa el primer lugar de incidencia. Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localizado son: observación, vigilancia activa, prostatectomía radical y radioterapia (externa con fraccionamiento convencional, braquiterapia o estereotáctica fraccionada [Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT por sus siglas en inglés]). El tratamiento con SBRT ofrece tasas de sobrevida libre de falla bioquímica comparables a los tratamientos con fraccionamiento convencional, disminución de los días de tratamiento, tasas bajas de toxicidad y costos menores.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizará un estudio retrospectivo de descripción de casos. Se revisarán los expedientes de los pacientes con adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo e intermedio tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada en el Hospital de Oncología durante el periodo de julio de 2012 hasta agosto de 2014 obteniendo datos sobre variables demográficas, clínicas, del tratamiento y seguimiento. Los resultados se presentarán en tablas de frecuencia con cálculo de las medidas de tendencia central. La sobrevida libre de falla bioquímica y la sobrevida global se calcularán mediante el método Kaplan Meier.

**RESULTADOS:** La sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años para la totalidad de la población fue de 90.2%; 89.5% para el grupo de riesgo bajo y 90.5% para el grupo intermedio. La sobrevida global fue del 98.4%. La frecuencia de toxicidad aguda grados 3-5 fue 1% y de crónica grados 3-5 fue 1%. Un paciente presentó falla a distancia, uno loco regional y cuatro locales.

**CONCLUSIONES:** La SBRT es efectiva y segura para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio.

## IV. MARCO TEÓRICO

### EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) permanece como el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres con un estimado de 1.1 millones de casos a nivel mundial en 2012, constituyendo el 15% de del total de los cánceres. La asociación in crescendo de prevalencia y edad se apoya en tasas de estudios de autopsias que muestran una prevalencia de cáncer de próstata a una edad < 30 años de 5% (95% CI 3-8%), incrementándose por un odds ratio de 1.7 (1.6-1.8) por década, para una prevalencia de 59% (48-71%) a una edad > 79 años<sup>1,3</sup>.

La incidencia del diagnóstico del CaP, sin embargo, varía de forma amplia entre diferentes áreas geográficas, siendo más alta en Australia/Nueva Zelanda y Norteamérica con tasas estandarizadas para la edad {age specific incidence rate, ASIR, por sus siglas en inglés} de 111.6 y 97.2 por 100, 000, respectivamente) y en Europa del oeste y del noreste (ASIR 94.9 y 85), debido principalmente a el uso de la prueba del antígeno prostático específico (APE) y al envejecimiento de la población. La incidencia es baja en Asia del este y del centro-sur (10.5 y 4.5), mientras que las tasas en Europa del este y del sureste, las cuales son bajas, han mostrado un incremento estable<sup>2</sup>.

Hay, relativamente menos variación en las tasas de mortalidad a nivel mundial, a pesar de que las tasas son generalmente altas en poblaciones de descendientes africanos (Caribe, 29 por 100, 000 y África Subsahariana, ASIR de 19-24 por 100, 000) intermedias en los Estados Unidos y muy bajas en Asia (2.9 por 100, 000 en Asia del centro-sur).

En México, de acuerdo con las cifras del Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés) de 2018; el CaP fue el tumor más frecuente en los hombres, con una incidencia estimada del 29.3% y mortalidad del 8.99%<sup>4</sup>. Además, los resultados obtenidos por Torres Sánchez et al, demuestran que la mortalidad ha tenido un incremento anual del 2% desde el año 2000 sobre todo en los estados del país con mayor marginación<sup>5</sup>.

En el año 2010, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el cáncer representó la quinta causa de carga de enfermedad en derechohabientes, los principales tumores fueron: cáncer de mama, próstata, pulmón, leucemias, colorrectales y de estómago. Estos, sobre todo los de mama y próstata contribuyen a los años vividos con incapacidad<sup>6</sup>. En nuestra unidad hospitalaria, un estudio realizado durante el periodo 2005-2012, demostró que el CaP es la neoplasia

maligna más frecuente en los hombres, con una incidencia del 12.5% y que la tendencia de casos nuevos se ha incrementado de forma anual<sup>7</sup>.

## CLASIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN DE ETAPAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El objetivo de un sistema de clasificación para un tumor es combinar pacientes con desenlaces clínicos similares. Esto permite diseñar ensayos clínicos para poblaciones relativamente homogéneas, la comparación de información patológica y clínica obtenida de diferentes hospitales a través del mundo y la formulación de recomendaciones para el tratamiento de estas poblaciones de pacientes. Las más utilizadas son la clasificación de Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM)<sup>8</sup>, la cual se muestra en las tablas 1 y 2; y la clasificación de riesgos de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés, tabla 3). La última clasificación se basa en el agrupamiento de pacientes con un riesgo similar de recurrencia bioquímica después de la cirugía o de la radioterapia externa (external beam radiotherapy, EBRT por sus siglas en inglés). El sistema de riesgos es útil para agrupar a los pacientes por su sobrevida libre de enfermedad, comparar resultados de tratamiento y proveer un medio adecuado para recomendar opciones de tratamiento. Si bien, ya se había demostrado la utilidad de el APE, el valor de Gleason y de la categoría T para predecir los desenlaces de los pacientes con CaP; D'Amico, propuso en 1998, una clasificación de riesgos de recurrencia la cual agrupa a los pacientes de acuerdo con las características pretratamiento antes mencionadas para predecir la probabilidad de falla bioquímica a 5 años después de un tratamiento radical (radioterapia externa, prostatectomía, braquiterapia), encontrando una diferencia en el riesgo de recurrencia de cada grupo: 1.1 para el riesgo bajo, 3 para el de intermedio y 3.1 para el de alto riesgo. Esta clasificación se muestra en la tabla 4<sup>9</sup> donde se muestra la definición de cada grupo de riesgo de acuerdo con sus características basales.

<b>Tabla 1. Sistema de etapificación TNM para cáncer de próstata</b>					
Tumor primario (clínico)			Tumor primario (patológico) Pt		
Tx		El tumor primario no puede ser asesorado	pT2		Órgano confinado
T0		Sin evidencia de tumor primario		pT2a	Unilateral, involucra una mitad de un lado o menos
T1		Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible por imagen		pT2b	Unilateral, involucra más de la mitad de un lado, pero no ambos
	T1a	Tumor hallado de forma incidental en 5% o menos del tejido reseado		pT2c	Enfermedad bilateral
	T1b	Tumor hallado de forma incidental en más del 5% del tejido reseado	pT3		Extensión extraprostática
	T1c	Tumor hallado en biopsia por aguja (por elevación de APE)		pT3b	Extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga

T2		Tumor confinado dentro de la próstata		pT3b	Invasión de la vesícula seminal
	T2a	Tumor involucra una mitad o menos de un lóbulo	pT4		Invasión de la vejiga, recto
	T2b	Tumor involucra más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos	Nódulos linfáticos regionales (N) clínico		
	T2c	Tumor involucra ambos lóbulos	NX		Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser asesorados
T3		Tumor se extiende a través de la cápsula prostática	N0		Sin metástasis a nódulos linfáticos regionales
	T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)	N1		Metástasis en nódulos linfáticos regionales
	T3b	Tumor invade la vesícula seminal (es)	Nódulos linfáticos regionales (N) patológico		
T4		El tumor esta fijo o invade otras estructuras adyacentes que las vesículas seminales: vejiga, músculos elevadores o la pared pélvica	pNx		Nódulos regionales no muestreados
			pN0		Nódulos regionales no positivos
			pN1		Metástasis en nódulos regionales
			Metástasis a distancia		
			M0		Sin metástasis a distancia
			M1		Metástasis a distancia
				M1a	Nódulo(s) linfático(s) no regional(es)
				M1b	Hueso(s)
				M1c	Otro(s) sitio(s) con o sin enfermedad ósea
T tumor, N nódulo, M metástasis, X no se puede determinar primario; referencia 8					

**Tabla 2. Etapa anatómica. Grupos pronósticos**

Grupo	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA<10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA<10	
	T1-2 <sup>a</sup>	N0	M0	X	Gleason X
II	T1a-c	N0	M0	PSA<20	Gleason ≤7
	T1a-c	N0	M0	PSA≥10<20	
	T2a	N0	M0	PSA<20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA<20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Referencia 8					

**Tabla 3. Grupos de riesgo de la NCCN**

Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto
T1c Gleason ≤6 PSA <10 ng/ml Menos de 3 núcleos positivos en biopsia prostática, ≤50%	T1-T2a Gleason ≤6/Grupo 1 de Gleason PSA <10 ng/ml	T2b-T2c Gleason de 3+4=7/Grupo 2 de Gleason Gleason de 4+3=7/Grupo 3 de Gleason	T3a Gleason de 8/Grupo 4 de Gleason Gleason de 9-10/Grupo 5 de Gleason PSA ≥20 ng/ml	T3b-T4 Patrón primario de Gleason 5/Grupo 5 de Gleason >4 núcleos con Gleason de 8-

de cáncer en cada núcleo Densidad de PSA <0.15ng/MI/G		PSA 10-20 ng/mL		10/Grupo 4 o 5 de Gleason
Referencia 37				

<b>Tabla 4. Grupos de riesgo de D'Amico</b>		
<b>Bajo</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Alto</b>
T1-T2a Gleason ≤6 PSA <10 ng/mL	T2b-T2c Gleason de 7 PSA 10-20 ng/mL	T3a-T4 Gleason de ≥8 PSA ≥20 ng/mL
Referencia 9		

## **OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON ENFERMEDAD LOCALIZADA**

Estimar la expectativa de vida ha emergido como un determinante clave del tratamiento primario, particularmente cuando se considera la vigilancia activa o la observación. Muchos hombres con CaP detectado por tamizaje no se beneficiarán del tratamiento definitivo y 45% de ellos son candidatos para tratamiento diferido<sup>10</sup>.

Observación: Involucra monitorizar el curso del CaP con la expectativa de entregar terapia paliativa por el desarrollo de síntomas o cambios en el examen o un valor de APE que sugiera síntomas inminentes. El objetivo de la observación es mantener la calidad de vida al evitar tratamientos no curativos cuando el CaP no es probable que cause mortalidad o morbilidad significativa. La observación es aplicable a hombres frágiles o ancianos con comorbilidades que probablemente competirán con el CaP.

Vigilancia activa: también referida como observar y esperar, manejo expectante o tratamiento diferido, involucra la monitorizar activamente el curso de la enfermedad con la expectativa de entregar tratamiento curativo si el cáncer progresa. Se aplica principalmente a hombres jóvenes con cáncer aparentemente indolente con el objetivo de diferir el tratamiento y sus efectos secundarios potenciales. Porque estos pacientes tienen una expectativa de vida prolongada, deben seguirse de forma cercana y el tratamiento debe iniciar tan pronto como el cáncer progrese para no perder la oportunidad de curación.

Prostatectomía radical: Es apropiada para cualquier paciente cuyo cáncer parezca estar clínicamente localizado a la próstata. Sin embargo, por la potencial morbilidad perioperatoria, la prostatectomía radical debe reservarse para pacientes cuya expectativa de vida sea de 10 años o más. La prostatectomía radical se comparó con el tratamiento diferido en un estudio aleatorizado de 695 pacientes con CaP en

etapa temprana. Con una media de seguimiento de 12.8 años, aquellos asignados al grupo de la prostatectomía tuvieron una mejoría significativa en la supervivencia específica de la enfermedad, supervivencia global y riesgo de progresión local o metástasis<sup>11</sup>.

La morbilidad perioperatoria es generalmente debajo del 10%. Las complicaciones serias incluyen infarto al miocardio, tromboembolismos, infecciones y eventos neurológicos; pero la mayoría de las complicaciones son menores y se resuelven sin secuelas<sup>12</sup>. Las secuelas de la cirugía incluyen impotencia (con tasas variables; hasta del 86%), incontinencia urinaria, estenosis ureteral y hernias inguinales.

Bloqueo androgénico total (BAT) para pacientes de riesgo bajo: Se usa comúnmente como terapia primaria para la etapa temprana, especialmente en los ancianos, sin embargo, un estudio de cohorte de 66, 717 hombres ancianos con tumores T1-T2 que recibieron BAT comparado solo con observación<sup>13</sup> no mostró beneficio en supervivencia a 15 años.

BAT para pacientes de riesgo intermedio: La adición de BAT de duración corta a la radioterapia mejora la supervivencia global y la supervivencia cáncer específica en tres estudios aleatorizados que contenían de 20% - 60% de hombres con CaP de riesgo intermedio (Trans Tasman Radiation Oncology Group [TROG, por sus siglas en inglés] 9601, Dana Farber Cancer Institute [DFCI, por sus siglas en inglés] 95096 y el Radiation Therapy Oncology Group [RTOG por sus siglas en inglés] 9408)<sup>14, 15</sup>.

El RTOG 9901 es un estudio fase 3, aleatorizado; enfocado en hombres con CaP de riesgo intermedio que comparó 4 meses a 9 meses de BAT. Demostró que no hay razón para extender el BAT más de 4 meses dado en conjunto con EBRT con hombres con enfermedad de riesgo intermedio<sup>16</sup>.

Radioterapia externa: Desde hace varias décadas, las técnicas de radioterapia han evolucionado para permitir que dosis de radiación más altas sean administradas de forma segura. La radioterapia conformal en tres dimensiones (3D Conformal Radiation Therapy, 3D CRT por sus siglas en inglés) usa software computacional para integrar las imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) de la anatomía interna de los pacientes en la posición del tratamiento, lo cual permite entregar dosis acumuladas más altas con un menor riesgo de efectos tardíos. La radioterapia de intensidad modulada (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT por sus siglas en inglés) permite la administración de dosis más alta de radiación, reduce el riesgo de toxicidad gastrointestinal y las tasas de terapia de rescate comparada con la radioterapia 3D; en algunos, pero no en todos los estudios, sin embargo; el costo del tratamiento aumenta.

La localización prostática diaria usando radioterapia guiada por imagen (Image Guided Radiation Therapy, IGRT por sus siglas en inglés) es esencial con la 3D CRT o IMRT para reducción del margen del volumen de tratamiento y la precisión de este. Las técnicas de imagen tales como el ultrasonido, implantes con fiduciales,

rastreo y localización electromagnética o el balón endorectal pueden mejorar los desenlaces oncológicos y disminuir las complicaciones.

Estas técnicas han permitido el escalamiento seguro de dosis y los resultados de los estudios aleatorizados han sugerido que el escalamiento de dosis está asociado con mejoría de los desenlaces bioquímicos. Kuban y colegas, publicaron un análisis de su estudio de escalamiento de dosis de 301 pacientes con CaP etapa T1b a T3. La libertad libre de falla bioquímica o clínica fue más alta en el grupo aleatorizado a 78 Gray (Gy) comparado con 70 Gy (78% vs 59%,  $p=0.04$ ) con una media de seguimiento de 8.7 años. La diferencia fue más grande aún entre los pacientes con APE diagnóstico mayor de 10 ng/mL (78% vs 39%,  $p=0.001$ )<sup>17</sup>. Un análisis de la Base de Datos Nacional de Cáncer encontró que el escalamiento de dosis de 75.6-79.2 Gy en fraccionamiento convencional a la próstata (con o sin vesículas seminales) es apropiado para pacientes con cánceres de riesgo bajo e intermedio y los pacientes de riesgo alto deben recibir dosis hasta de 81 Gy<sup>18</sup>.

Braquiterapia: se usa tradicionalmente para casos de riesgo bajo; sin embargo, la evidencia creciente sugiere que los avances técnicos en la braquiterapia pueden proporcionar un beneficio para los pacientes con CaP localmente avanzado y/o de riesgo alto. La braquiterapia involucra colocar fuentes radioactivas dentro del tejido prostático. Actualmente hay dos métodos para la braquiterapia en próstata: baja tasa y alta tasa.

Todas las opciones anteriormente mencionadas son conductas válidas para seguir en un paciente con CaP de riesgos bajo e intermedio; las recomendaciones para ofrecer un tratamiento radical a un paciente se basan en la expectativa de vida de este, por lo que a un hombre con una expectativa mayor de 10 años se le sugiere un tratamiento radical (quirúrgico o con radioterapia) de acuerdo con distintas guías internacionales<sup>19</sup>. El estudio ProtecT<sup>20</sup> fue un ensayo prospectivo que comparó tres modalidades de tratamiento para el CaP de riesgos bajo e intermedio: vigilancia activa versus radioterapia externa versus prostatectomía con resultados a 10 años. Las conclusiones fueron: la mortalidad por CaP no fue diferente entre los tres brazos y que la prostatectomía y la radioterapia se asociaron con tasas bajas de progresión de la enfermedad comparados con el brazo de la vigilancia activa. La decisión para decidir la mejor opción de tratamiento debe considerar la expectativa de vida, los efectos secundarios agudos y crónicos de cada modalidad de manejo, así como los efectos en la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de los tratamientos radicales es lograr un control bioquímico; dado que el APE solo se expresa en las células prostáticas al no encontrarse clínicamente detectable se traduce en que no hay enfermedad activa. Para los pacientes tratados con radioterapia externa, esto mide mediante la falla bioquímica, definida en la convención de Phoenix como: una elevación de 2 ng o más sobre el valor del APE nadir después de la radioterapia externa, con o sin BAT.<sup>21</sup>

## LA RADIOBIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El CaP responde mejor a la radiación en dosis más grandes por fracción en contraste con la mayoría de los otros cánceres; de acuerdo con el modelo cuadrático lineal para las dosis únicas y su íntima relación con el coeficiente alfa/beta. Brenner y Hall fueron los primeros en cuantificar el  $\alpha/\beta$  para el CaP basado en los desenlaces clínicos de pacientes tratados con braquiterapia de baja tasa y radioterapia convencional; encontraron que era de 1.5<sup>22</sup>, sorprendentemente bajo, considerando que para la mayoría de los otros cánceres es mucho más alto ( $\alpha/\beta$  de 8-10) y para los efectos tardíos en los tejidos normales está entre 3-5.

Por lo tanto, si el CaP posee un  $\alpha/\beta$  más bajo que los tejidos normales cercanos, entonces se puede lograr un mejor radio terapéutico al hipofraccionar que con el fraccionamiento convencional. La ecuación cuadrática lineal puede ser expandida para los esquemas de fraccionamiento con radioterapia y produce la siguiente relación:  $EQD2 = D[(\alpha/\beta + d)/(\alpha/\beta + 2)]$ , donde EQD2 es la dosis equivalente en fracciones de 2 Gy de cualquier régimen de radioterapia dada en un tamaño de fracción d para una dosis total D. Por lo que, se puede trasladar cualquier esquema de fraccionamiento y comparar su EQD2 entre el cáncer y los tejidos normales. Por ejemplo, un curso típico de Radioterapia Estereotáctica Fraccionada (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT por sus siglas en inglés) para CaP de 40 Gy en 5 fracciones corresponde a una EQD2 de 100-108 Gy ( $\alpha/\beta$  de 1.5-2), 74-88 Gy para los efectos tardíos al tejido normal ( $\alpha/\beta$  de 3-5) y 60 Gy para los efectos agudos ( $\alpha/\beta$  de 10). La evidencia clínica creciente sugiere que el escalamiento de dosis permitiría una EQD2 al tumor de 100-108 Gy, lo que se trasladaría a una mejorar los desenlaces clínicos, particularmente para el CaP de riesgo intermedio y alto. Por lo que, la SBRT puede constituir una forma de lograr un escalamiento de dosis extremo mientras toma ventaja de la ventana terapéutica ofrecida por el  $\alpha/\beta$  bajo del CaP.

### **ESTUDIOS SOBRE HIPOFRACCIONAMIENTO CON SBRT: IMPACTO EN SOBREVIDA LIBRE DE FALLA BIOQUÍMICA Y EN LA FRECUENCIA DE TOXICIDADES**

La base teórica de la radioterapia hipofraccionada para el CaP no es nueva, Lloyd y Davies, trataron a 209 pacientes durante el periodo de 1962 a 1984; antes de 1966 se trataron con una dosis de 55 Gy/20 fracciones para 20 pacientes y posteriormente un esquema de 36 Gy/6 fracciones, este estudio demostró la factibilidad para realizar un tratamiento hipofraccionado con cifras relativamente bajas de toxicidad rectal y urinaria<sup>23</sup>; sin embargo como limitantes cuenta que los

pacientes no fueron evaluados mediante APE y que por lo tanto se desconoce si el tratamiento tuvo un impacto en el periodo libre de falla bioquímica.

La cohorte de pacientes tratados con SBRT reportada por King en 2012; consistió en 67 pacientes con CaP de riesgos bajo e intermedio tratados con una dosis de 36.25 Gy/5 fracciones a un volumen blanco de tratamiento (Planning Target Volume, PTV por sus siglas en inglés) creado por un margen de expansión anisotrópico de la próstata de 3 mm posteriormente y 5 mm hacia los demás, prescrito con una cobertura >95% con la dosis de prescripción, usando el sistema CyberKnife para administrarla.

La sobrevida libre de falla bioquímica a 4 años fue de 94% (media de seguimiento 2.7 años), con dos biopsias que probaron fallas locales y una tasa baja de toxicidad grado III o más alta (Genitourinaria [GU] 3%, Gastrointestinal [GI] 0%). Los pocos casos observados de toxicidad GU grado III fueron precedidos por instrumentación urológica. La toxicidad GU y GI grado I-II se observó en 28 y 12.5% de los pacientes, respectivamente, con una incidencia baja y estadísticamente significativa de toxicidad de bajo grado en los pacientes que se trataron días alternos contras los que se trataron de forma diaria. ( $p=0.001$  para la GI y  $p=0.007$  para la GU). El estudio concluyó que la eficacia de la SBRT se compara bien con otros tratamientos y que la incidencia de toxicidad severa fue baja; por lo que fue el primer estudio prospectivo que evaluó el resultado a mediano plazo del tratamiento con SBRT en pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio, estudio fundamental para el tratamiento de pacientes en nuestra unidad<sup>24</sup>.

Los esquemas de SBRT han variado en rangos de 30-50 Gy en 5 fracciones. Una dosis de 50 Gy en 5 fracciones fue explorada en un estudio fase I/II dirigido por la Universidad de Texas. 6 de 61 pacientes desarrollaron toxicidad rectal de alto grado, y 5 de estos requirieron colostomía derivativa<sup>25</sup>.

Katz y Kang, en su estudio prospectivo de 477 pacientes con CaP localizado, con una media de seguimiento de 72 meses; la sobrevida libre de falla bioquímica fue de 95.6% y 89.6% para los grupos de riesgo bajo e intermedio respectivamente ( $p=0.012$ )<sup>26</sup>.

King et al, publicó un análisis agrupado de varios ensayos prospectivos fase II de SBRT (dosis media de 36.25 Gy en 4-5 fracciones) para CaP localizado. Con una media de seguimiento de 36 meses, la sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años para pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto fue de 95.2%, 84.1% y 81.2%, respectivamente<sup>27</sup>.

Katz et al, en su serie de 304 pacientes tratados con SBRT a la próstata con una dosis media de 36.25 Gy/5 fracciones evaluó la toxicidad aguda y crónica tanto urinaria como rectal con la escala de la RTOG. Ningún paciente presentó toxicidad urinaria o rectal aguda grado III o IV, la toxicidad más frecuente fue grado I (urinaria 74.8%, rectal 74.4%). La toxicidad tardía urinaria grado II se observó en 4% de los

pacientes tratados con 35 Gy y en 9% de los pacientes tratados con 36.25 Gy; 5 pacientes (2%) tuvieron toxicidad urinaria grado III y todas ocurrieron en pacientes tratados con 36.25 Gy. Mientras que la toxicidad rectal grado II se presentó en 2% de los pacientes tratados con 35 Gy y en 5% de los pacientes tratados con 36.25 Gy<sup>28</sup>.

La SBRT podría estar asociada con más toxicidad urinaria que la IMRT con fraccionamiento moderado. Un estudio retrospectivo de 4005 pacientes cuya finalidad fue meramente descriptiva entre los grupos que recibieron diferentes modalidades de radioterapia en Estados Unidos de América (EUA) reportó toxicidad genitourinaria más alta a 24 meses después de la SBRT que la IMRT (44% vs 36%,  $p=0.001$ ). Aunque hacen falta estudios fase tres prospectivos para poder concluir esto de forma adecuada<sup>29</sup>.

En nuestro hospital, un análisis sobre la toxicidad aguda tanto urinaria como rectal de 34 pacientes tratados con SBRT durante el periodo julio del 2012 a julio del 2013, reportó una frecuencia de toxicidad urinaria aguda grado I de 55.9%, grado II 14.7% y toxicidad rectal grado I, 11.7%; ninguno presentó toxicidad grado III o IV<sup>30</sup>.

Otros de los aspectos que se han evaluado como efectos secundarios por la SBRT es la función eréctil después del tratamiento; Dess et al, evaluó la función eréctil mediante la escala Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC por sus siglas en inglés), definiéndola como “una erección firme para mantener una relación”. Se evaluaron 373 hombres con una media de seguimiento de 56 meses, encontraron que el estado de la función eréctil basal y la edad eran las variables más asociadas con el mantenimiento de las erecciones, y que la frecuencia de disfunción no variaba con respecto a otras modalidades de radioterapia (externa o braquiterapia)<sup>31</sup>.

Con respecto a la cinética del APE después del tratamiento, Kishan et al, observó que el nadir del APE es significativamente más bajo y aún más bajo en los primeros 2 a 4 años post tratamiento con SBRT con respecto al fraccionamiento convencional con IMRT. De forma intrigante, la cinética de decaimiento del APE observada en este estudio imitó de forma cercana al visto después de la braquiterapia de alta tasa<sup>32</sup>.

Por último y no menos importante, el costo del tratamiento con SBRT es menor si se compara con un tratamiento convencional con IMRT: \$11, 448 vs \$23, 565. Además de que acorta los días de tratamiento<sup>33</sup>. En la tabla 5 se presenta el resumen de diversos estudios retrospectivos sobre el uso de la SBRT en CaP y sus principales resultados.

Tabla 5. Resumen de diversos estudios sobre SBRT en PCa						
Referencia	No de pacientes	Seguimiento, media (años)	Régimen	Perfil de riesgo	Sobrevida libre de FB	Toxicidad reportada
King 24	67	2.7	36.25 Gy	Bajo 100%	94%	Crónica GU 3: 3% GI 3: 0%
Katz 34	230	10	35 Gy 36.25 Gy	Bajo 100%	93%	Crónica GU 2-3:10% GI 2:4%
Meier 35	309	5	40 Gy	Bajo 55% Intermedio 45%	Bajo 97.3% Intermedio 97.1%	CTCAE Aguda GU 1-2:85%; 3-5:0% GI 1.2:63.1%; 3-5:0% Crónica GU 1-2:40%; 3:1.3% GI 1-2:14%; 3-4:0%
Alayed 36	84	9.6	35 Gy	Bajo 100%	87.2%	No reportada
Kataria 37	145	5.6	35 Gy 37.5 Gy	Bajo 45% Intermedio 55%	Bajo 98.5 Intermedio 95%	No reportada
Park 38	88	5	35 Gy 36.25 Gy 36.5 Gy 37.5 Gy	Bajo 27.3% Intermedio 56.5% Alto 15.9%	94.7%	Aguda GU 1-2:58%; 3-4:0% GU 1-2:42.1; 3-45:0% Crónica GI 3: 2.2%
Hannan 39	91	4.5	45 Gy 47.5 Gy 50 Gy	Bajo 36.3% Intermedio 63.7%	98.6%	Aguda GU 3-4: 0% GI 3-4: 2% Tardía GU 3-4: 5.5% GI 3-4: 7%
Lee 40	55	5	36 Gy	Bajo 13.3% Intermedio 57.8% Alto 28.9%	89.7%	Aguda 3-5: 0% Tardía GU 3-4: 4.4%

FB, falla bioquímica, GU, genitourinaria, GI, Gastrointestinal, Gy, Gray

Existen varios esquemas de calificación para la toxicidad por la radioterapia, incluyendo los criterios de toxicidad de la RTOG y el de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC por sus siglas en inglés) y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE por sus siglas en inglés) los cuales son útiles cuando se siguen a los pacientes en la clínica y se comparan los desenlaces<sup>41</sup>, no es objetivo de esta revisión comparar las escalas y para fines

del presente protocolo se presenta en la tabla 6 la escala que se utilizará para evaluar las toxicidades secundarias al tratamiento con radioterapia<sup>42</sup>.

Tabla 6. Escala de Toxicidad Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4						
Toxicidad	Definición	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V
Diarrea	Un desorden caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y evacuaciones líquidas.	Incremento en menos de 4 evacuaciones por día sobre las basales; incremento leve de la salida por la colostomía sobre la basal	Incremento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre la basal; incremento moderado de la salida por la colostomía sobre la basal	Incremento de igual o más de 7 evacuaciones al día sobre la basal, incontinencia, con indicación de hospitalización; incremento severo de la salida por la colostomía	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención urgente	Muerte
Hemorroides	Un desorden caracterizado por la presencia de venas dilatadas en el recto y el área alrededor	Asintomáticas, sin indicación de intervención	Sintomáticas, con indicación de intervención médica o ligación	Síntomas severos, se requiere intervención quirúrgica electiva, endoscópica o radiológica		
Proctitis	Un desorden caracterizado por inflamación del recto	Molestias rectales, sin indicación de intervención	Síntomas (molestia rectal, con salida de moco o sangre) con indicación de intervención médica	Síntomas severos, urgencia o incontinencia fecal	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención urgente	Muerte
Fístula rectal	Un desorden caracterizado por una comunicación anormal entre el recto y entre otro órgano u sitio anatómico	Asintomáticas, sin indicación de intervención	Sintomática, con alteración de la función gastrointestinal	Función gastrointestinal severamente afectada, con indicación de hospitalización o nutrición parenteral, indicación de cirugía electiva	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención urgente	Muerte
Hemorragia rectal	Un desorden caracterizado por sangrado de la pared rectal y descarga por el ano	Leve, sin indicación de intervención	Síntomas moderados, requiere de intervención médica o cauterización menor	Requiere transfusión, intervención electiva radiológica, endoscópica o quirúrgica	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención urgente	Muerte
Dolor rectal	Un desorden caracterizado por una sensación de incomodidad en la región rectal	Dolor leve	Dolor moderado	Dolor severo, limita el autocuidado		
Perforación rectal	Un desorden caracterizado por una ruptura en la pared rectal		Sintomática, requiere intervención médica	Síntomas severos, con indicación de intervención quirúrgica electiva	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención	Muerte

					quirúrgica urgente	
Estenosis rectal	Un desorden caracterizado por una disminución del lumen del recto	Asintomática	Sintomática, altera la función gastrointestinal	Función gastrointestinal severamente afectada, con indicación de hospitalización, requiere intervención quirúrgica electiva	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención quirúrgica urgente	Muerte
Úlcera rectal	Un desorden caracterizado por una lesión necrótica, erosiva, inflamatoria y circunscrita de la superficie mucosa del recto	Asintomática	Sintomática, función gastrointestinal alterada	Función gastrointestinal severamente afectada; con indicación de nutrición parenteral, con indicación de intervención quirúrgica electiva	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención quirúrgica urgente	Muerte
Frecuencia urinaria	Un desorden caracterizado por micciones en un intervalo corto de tiempo	Presente	Con indicación de manejo médico			
Incontinencia urinaria	Un desorden caracterizado por una inhabilidad para controlar el flujo de orina desde la vejiga	Ocasional (al toser) no usa pañal	Espontánea, uso de pañales	Con indicación de intervención (inyecciones de colágeno), con indicación de cirugía electiva, limita el autocuidado		
Retención urinaria	Un desorden caracterizado por acumulación de la orina dentro de la vejiga por la inhabilidad para orinar	Sin indicación de colocación de catéter intermitente o suprapúbico	Con indicación de medicación, colocación de catéter intermitente o suprapúbico	Con indicación de operación o intervención radiológica electiva, pérdida substancial de la función o de la masa renal	Consecuencias que amenazan la vida, falla orgánica, con indicación de intervención quirúrgica urgente	Muerte
Infección del tracto urinario	Un desorden caracterizado por un proceso infeccioso que involucra el tracto urinario, más comúnmente en la vejiga y la uretra		Localizada, con indicación de intervención local	Con indicación de antibiótico, antifúngico, antiviral IV, con indicación de intervención quirúrgica o radiológica electiva	Consecuencias que amenazan la vida, con indicación de intervención quirúrgica urgente	Muerte
Urgencia urinaria	Un desorden caracterizado por urgencia espontánea para orinar	Presente	Con indicación de manejo médico			
Referencia 42						

## **GUIAS CLÍNICAS**

La guía NCCN en su versión v.3 2012 menciona: “la SBRT entrega dosis altas de radiación, altamente conformadas en 5 o menos sesiones de fracciones de tratamiento por lo que es posible hacerlo de forma segura solo con administraciones precisas. Series de institutos individualmente, con una media de seguimiento tan largas como 5 años, reportan sobrevidas libres de progresión bioquímica de 90-100% e toxicidad temprana (vesical, rectal, calidad de vida) similar a otras técnicas de radioterapia estándar. Se requiere información multiinstitucional y seguimiento más largo para evaluar los resultados a largo plazo. Mientras que en la versión v2 de 2017, comenta “los esquemas de hipofraccionamiento extremo guiado por imagen IMRT/SBRT (6.5 Gy por fracción sobre 4-6 semanas) son una modalidad de tratamiento emergente con reportes institucionales individuales y reportes agrupados de eficacia y toxicidad similar a los esquemas de fraccionamiento convencionales. Pueden considerarse como una alternativa a los esquemas de fraccionamiento convencionales con clínicas con tecnología apropiada, físicos y clínicos expertos”<sup>19</sup>.

Por lo anteriormente comentado, cuando esta serie se inició, si bien había áreas que explorar (criterios específicos para la selección de los pacientes, resultados a largo plazo en cuanto a sobrevida libre de falla bioquímica, toxicidades crónicas, etc), ya se consideraba a la SBRT como una posibilidad de tratamiento con ciertas precauciones.

De acuerdo con las políticas de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO por sus siglas en inglés) publicada en 2012: “es la opinión de la ASTRO que la información que apoya el uso de la SBRT para el cáncer de próstata ha madurado hacia un punto donde la SBRT puede considerarse una alternativa apropiada para pacientes seleccionados con enfermedad de riesgo bajo e intermedio”<sup>43</sup>.

## **TÉCNICAS DE TRATAMIENTO**

Planeación del tratamiento: Imagen diagnóstica y pasos de planeación. Como todos los demás tratamientos contemporáneos de radioterapia externa, la planeación del tratamiento basada en tomografía es el fundamento para la definición del tejido normal y del volumen blanco de SBRT, que en la mayoría de los casos se complementa con algún otro estudio de imagen por ejemplo resonancia magnética. Esta modalidad de SBRT donde se administran dosis radiobiológicas equivalentes más altas dentro del volumen de tratamiento requiere un grado de precisión mayor, tanto para la planeación como para la administración <sup>44</sup>.

Proceso guiado por imagen: Los regímenes de SBRT para próstata típicamente hacen uso imagen guiada por fiduciales metálicas o electromagnética o rastreo con ultrasonido para maximizar la precisión de esta técnica. Nuestro proceso de planeación de SBRT hace uso de co-registro fiducial a fiducial de TAC a resonancia magnética, para permitir la transferencia directa de la información anatómica más detallada observada mediante resonancia al sistema de planeación basado en TAC.

## **FACTORES TÉCNICOS**

La mayor cantidad de experiencia disponible a la fecha de SBRT en próstata se ha reportado con la plataforma robótica CyberKnife. El rastreo continuo del objetivo y la característica de ajuste de puntería del haz inherentes al equipo CyberKnife representa una solución a los movimientos naturales del órgano blanco. Este sistema integrado de principio a fin con una precisión submilimétrica, permite un rastreo dentro del propio de tratamiento, para ajuste en tiempo real con imágenes que se realizan con un intervalo menor de 40 segundos para mantener el grado de precisión. El sistema CyberKnife también compensa automáticamente la puntería del haz para los movimientos prostáticos rotacionales y traslacionales, por lo que representa un rastreo de SBRT prostático completo y una solución de puntería automatizada.

## V. JUSTIFICACIÓN

El CaP es un problema de salud pública prioritario en México, un gran porcentaje de los recursos de económicos y humanos de nuestro hospital se destinan a tratar esta patología.

El presente estudio permitirá conocer el tiempo de sobrevida libre de falla bioquímica y la toxicidad asociada al tratamiento en los pacientes con el diagnóstico de CaP de riesgos bajo e intermedio tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada en nuestra Unidad. Esto cobra relevancia dada la ausencia de estudios sobre esta modalidad de tratamiento en nuestro país y en Latinoamérica; además de poder comparar los resultados clínicos con los publicados en los países desarrollados a nivel mundial en sus experiencias institucionales. Conocer los desenlaces de esta modalidad de tratamiento resulta indispensable pues sus resultados a nivel internacional son prometedores, acorta el tiempo de tratamiento, es seguro, más barato que el hipofraccionamiento moderado y con un perfil de toxicidad aceptable lo que permitirá administrar tratamientos de vanguardia y alta calidad a nuestros pacientes.

Obtener las características de los pacientes, los resultados de sobrevida libre de falla bioquímica y las toxicidades agudas y crónicas, nos brinda información acerca de nuestros resultados, con la finalidad de generar retroalimentación hacia el grupo médico, buscar que cualidades presentan los pacientes con falla bioquímica y generar conocimiento para nuevas propuestas de investigación.

Dicha información, puede ser publicada para difundir el trabajo que se realiza en nuestra institución en cuanto a técnicas de vanguardia, seguras y eficaces de radioterapia; demostrando que esta modalidad de tratamiento es factible, dado que tenemos tecnología, infraestructura y personal capacitado que permite obtener resultados favorables equiparables al resto del mundo y puede generar ideas para realizar estudios prospectivos sobre SBRT en CaP.

## VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La magnitud del problema del CaP se centra en su alta incidencia, prevalencia, cronicidad de la enfermedad, deterioro en la calidad de vida y en los costos para la atención de la enfermedad.

El papel de la radiocirugía estereotáctica fraccionada en el tratamiento del CaP de riesgos bajo e intermedio ha mostrado su eficacia en distintos estudios prospectivos fase II, multi institucionales. Si bien no se ha establecido la dosis ideal con radiocirugía y no se ha comparado directamente con otras modalidades de radioterapia o con la cirugía; la evidencia sugiere que es segura y eficaz.

Actualmente se están realizando estudios prospectivos cuyo objetivo es evaluar a la SBRT con las otras modalidades de tratamiento para el CaP, sin embargo, los resultados se darán a conocer a largo plazo.

En nuestra Unidad no se ha determinado la supervivencia libre de falla bioquímica en los pacientes tratados con radiocirugía; esto, con la finalidad de comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura a nivel mundial, reportar los desenlaces de nuestro grupo de trabajo a nivel Institucional y para establecer estrategias de mejora continua en la selección de pacientes, técnica de tratamiento y disminución del riesgo de complicaciones. Por lo tanto, proponemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de falla bioquímica de los pacientes con CaP de bajo riesgo e intermedio tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada en plataforma CyberKnife?

## **VII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Estimar la sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años en los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada modalidad CyberKnife.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

A) Describir la distribución de los pacientes con CaP de riesgos bajo e intermedio tratados con SBRT de acuerdo con los criterios de D'Amico.

B) Analizar la frecuencia de las toxicidades agudas y crónicas asociadas al tratamiento.

C) Calcular la sobrevida global y la sobrevida libre de falla bioquímica.

D) Mencionar los estudios de imagen realizados a los pacientes que presentan falla bioquímica y comentar sus resultados

## **VIII: HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Hipótesis nula: La supervivencia libre de falla bioquímica para los pacientes con CaP es inferior al 90% a 5 años.

Hipótesis alterna: La supervivencia libre de falla bioquímica para los pacientes con CaP es igual o superior al 90% a 5 años.

## **IX. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

**Tipo de diseño:** Descripción de casos.

**Tipo de estudio:** Observacional.

**Tipo de seguimiento:** Longitudinal

**Direccionalidad:** Retrospectivo.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Se estudiaron los expedientes electrónicos de los pacientes diagnosticados con CaP de riesgos bajo e intermedio tratados con SBRT captados a partir del mes de julio del 2012 al mes de agosto de 2014.

### **GRUPO DE ESTUDIO**

Pacientes con histología confirmada de CaP tipo adenocarcinoma de riesgos bajo e intermedio según la clasificación de D'Amico tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada modalidad CyberKnife.

### **LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL ESTUDIO**

Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyó la totalidad de pacientes con CaP de riesgos bajo e intermedio tratados con SBRT durante el periodo de julio de 2012 a agosto de 2014.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes con diagnóstico de CaP, tipo adenocarcinoma tratados con radioterapia estereotáctica fraccionada modalidad CyberKnife del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Grupos de riesgo bajo e intermedio según la clasificación de D'Amico; definidos con las siguientes características:

T1c-T2c

Gleason 6-7

APE <20 ng

Edad mayor de 18 años cumplidos al momento del tratamiento

Estado funcional por ECOG de 0, 1 ó 2

Pacientes que hayan rechazado tratamiento quirúrgico radical o vigilancia estrecha.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Tratamiento previo de radioterapia por otras patologías pélvicas

Tratamiento quirúrgico radical previo

Expedientes que tenga información incompleta

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que posterior al tratamiento no tuvieran seguimiento

En la Tabla 7 se definen las variables a analizar:

Tabla 7. Definición de Variables					
Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición Conceptual	Definición operacional	Unidad de Medición
Variable Demográficas					
Edad	Cuantitativa discreta	Intervalo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años (1, 2, 3...)
Variables Independientes					
Antígeno Prostático Específico Pretratamiento	Cuantitativa continua	Intervalo	Sustancia proteica sintetizada por las células de la próstata	Valor del marcador obtenido por estudio de laboratorio pretratamiento	Nanogramos (1, 2, 3...)
Antígeno Prostático Específico Posttratamiento	Cuantitativa continua	Intervalo	Sustancia proteica sintetizada por las células de la próstata	Valor del marcador obtenido por estudio de laboratorio post tratamiento	Nanogramos (1, 2, 3...)
Gleason	Cualitativa ordinal	Politómica	Sistema que se emplea para medir el grado de diferenciación del tejido prostático	Valores obtenidos mediante la evaluación patológica	0=2 1=3 2=4 3=5 4=6 5=7 6=8 7=9 8=10
Tumor (T)	Cualitativa ordinal	Politómica	Extensión del tumor primario	T1 a, b, c; T2 a, b, c, T3 a, b, T4	0=T1a 1=T1b 2=T1c 3=T2a 4=T2b 5=T2c 6=T3a 7=T3b 8=T4
Grupo de riesgo de recurrencia	Cualitativa ordinal	Catagórica Dicotómica	Conjunto de pacientes que tienen un riesgo de recurrencia posterior a tratamiento de acuerdo con características definidas	Los riesgos definidos por la clasificación de D'Amico	0=Bajo 1=Intermedio

Dosis de radioterapia	Cualitativa nominal	Dicotómica	Cantidad de radiación ionizante recibida por tejido	Cantidad de radiación entregada a cada paciente de acuerdo con los parámetros ingresados al aparato de radioterapia por el físico médico	0=36.25 Gy 1=35 Gy
Bloqueo androgénico total	Cualitativa ordinal	Dicotómica	Tratamiento sistémico que genera una privación hormonal	Uso de medicamentos como los análogos de la HLGn, antiandrógenos, orquiectomía, etc.	0=Sí 1=No
Resección transuretral prostática	Cualitativa ordinal	Dicotómica	Intervención quirúrgica urológica que consiste en la extirpación de tejidos de la próstata accediendo a través de la uretra	Antecedente de realización del procedimiento en el paciente	0=Sí 1=No
<b>Variables Dependientes</b>					
Toxicidad urinaria aguda	Cualitativa ordinal	Politómica	Desorden caracterizado por alteraciones urinarias	Morbilidad descrita en grados de acuerdo con la CTCAE presentada dentro del periodo de 3 meses después del tratamiento	0=1 1=2 2=3 3=4 4=5
Toxicidad urinaria crónica	Cualitativa ordinal	Politómica	Desorden caracterizado por alteraciones urinarias	Morbilidad descrita en grados de acuerdo con la CTCAE presentada después de 3 meses del tratamiento	0=1 1=2 2=3 3=4 4=5
Toxicidad rectal aguda	Cualitativa ordinal	Politómica	Desorden caracterizado por alteraciones rectales	Morbilidad descrita en grados de acuerdo con la CTCAE presentada dentro del periodo de 3 meses después del tratamiento	0=1 1=2 2=3 3=4 4=5
Toxicidad rectal crónica	Cualitativa ordinal	Politómica	Desorden caracterizado por alteraciones rectales	Morbilidad descrita en grados de acuerdo con la CTCAE presentada después de 3 meses del tratamiento	0=1 1=2 2=3 3=4 4=5
Falla bioquímica	Cualitativa nominal	Dicotómica	Un incremento en el valor del APE de al menos 2 ng/mL, más grande que el mínimo nivel alcanzado después	APE mayor de 2 ng/mL más el valor del nadir	0=Sí 1=No

			del tratamiento. Definición de Phoenix.		
Periodo libre de falla bioquímica	Cuantitativa discreta	Intervalo	Tiempo transcurrido desde la fecha de tratamiento hasta la fecha en que se presentó la falla bioquímica	Tiempo en meses transcurrido desde la fecha de tratamiento hasta la fecha en que se presentó la falla bioquímica	Meses (1, 2, 3...)
Sitio de recurrencia	Cualitativa nominal	Politémica	Sitio anatómico en donde se demuestra por medio de estudios de extensión presencia de actividad tumoral	Sitio con evidencia de actividad tumoral por tomografía, gammagrama óseo, resonancia magnética o PET	0=Próstata 1=Ganglios linfáticos 2=Hueso
Muerte	Cualitativa nominal	Dicotómica	Incapacidad orgánica de sostener la homeostasis	Defunción por cualquier causa	0=No 1=Sí
Sobrevida global	Cuantitativa discreta	Intervalo	Tiempo transcurrido desde la fecha de tratamiento hasta la fecha de defunción del paciente	Tiempo en meses transcurrido desde la fecha del tratamiento hasta la fecha de muerte	Meses (1, 2, 3...)
HLGn, Hormona Liberadora de Gonadotropinas; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; APE, Antígeno Prostático Específico; PET, Positron emisión tomography (tomografía por emisión de positrones)					

## PROCEDIMIENTOS

La lista de pacientes se obtuvo de la base de datos del servicio de Radiocirugía Robótica de la UMAE H Oncología. Se capturó la información por medio de la hoja de recolección de datos y posteriormente se realizará el análisis estadístico.

## INSTRUMENTOS O ENCUESTAS PARA REALIZAR

Por medio de la hoja de recolección de datos (anexo 1) y obteniendo la información de cada paciente directamente del expediente clínico; esta se capturó en una base de datos realizada en el Software SPSS versión 25.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos por medio del instrumento de recolección se capturaron en una base de datos elaborada en el programa Excel versión 2016; para posteriormente importarla al Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 25, en donde se hizo el análisis estadístico.

Las variables de interés pretratamiento (edad, APE, Gleason, T, grupo de riesgo) así como las variable dosis de radioterapia, se agruparon en tablas y por medio de estadística descriptiva se calculó el rango y media de los valores obtenidos.

Se registraron en la misma base de datos, todos los valores de APE postratamiento. En el caso de que se cumpla con el criterio de Phoenix (nadir más 2, ya mencionado en la tabla de definición de las variables) se declarará con falla bioquímica.

Igualmente se documentará si el paciente falleció posterior al tratamiento. Para ambos casos se especificó el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la aparición del evento en interés.

Una vez capturados los datos anteriores, se calculó la sobrevida libre de falla bioquímica y la sobrevida global a 5 años con el método Kaplan-Meier y la comparación para conocer si hubo una diferencia entre los dos grupos de riesgo, se hizo mediante el método Log-Rank, considerando un valor de  $p < 0.05$ , estadísticamente significativo. Estos resultados se presentarán de forma gráfica mediante curvas de sobrevida.

De acuerdo con lo mencionado en las notas médicas de seguimiento, se registraron si los pacientes presentaron toxicidad secundaria al tratamiento, especificando el tipo y el grado y por medio de estadística descriptiva se calculó la frecuencia acumulada de estos eventos y luego se presentarán en tablas agrupando los resultados.

Los estudios de imagen realizados cuando el paciente presenta falla bioquímica se mencionarán en una tabla, especificando el resultado para conocer si por medio de estos se encontró algún sitio de recurrencia del CaP.

## **X. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se basa en la descripción y análisis en un ámbito de práctica fundamentado en evidencia suficiente por lo que está fuera del contexto experimental y de acuerdo con la sistematización de la información disponible en las guías de la NCCN y ASTRO. Se contempla de acuerdo con los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki y a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.

Debido a que el estudio es de tipo retrospectivo no se requiere de consentimiento informado al tratarse de una investigación sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 apartado 1 y su artículo 23. Cabe destacar que se verificó que los pacientes hubiesen aprobado el tratamiento mediante firma de consentimiento informado.

En virtud de ser una revisión retrospectiva y de que la información de los pacientes será anonimizada y manejada de manera confidencial.

El protocolo fue sometido al Comité Nacional de Investigación en Salud para su aprobación con folio F-CNIC-2019-061 y número de registro R-2019-785-067.

## **XI. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

Existen permisos y licencias oficiales emitida por la Comisión de Seguridad Nuclear y Salvaguardas para la operación del equipo CyberKnife, que acreditan la seguridad en el manejo del acelerador lineal.

El equipo se encuentra en estado satisfactorio de operación, esto se realiza mediante un proceso de mantenimientos preventivos programados proporcionados por la empresa distribuidora del mismo para verificar el funcionamiento adecuado del acelerador lineal.

Los involucrados en el protocolo, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con la plataforma antes mencionada.

El presente protocolo NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

## **XII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Recursos humanos: Médico residente, asesores teórico y metodológico.

Recursos materiales: Netbook HP Stream, hojas de recolección de datos, software de análisis estadístico.

Recursos financieros: los proporcionados por los propios investigadores

.

### XIII. RESULTADOS

Durante el periodo de julio de 2012 a agosto de 2014 se trataron 61 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio. La media de edad fue de 67 años (rango, 47-78 años). 19 pacientes fueron de riesgo bajo (31.1%) y 42 de riesgo intermedio (68.9%). Las características generales de los pacientes se muestran en la tabla 8.

<b>Tabla 8. Características generales de los pacientes</b>			
<b>Características</b>	<b>Toda la población n=61</b>	<b>Riesgo bajo n=19</b>	<b>Riesgo intermedio n=42</b>
Edad en años; media	67	66	67
Rango	47-78	48-78	47-77
T	n (%)	n (%)	n (%)
T1c	33 (54%)	15 (78.9%)	18 (42.8%)
T2a	14 (22.9%)	4 (21%)	10 (23.8%)
T2b	8 (13%)		8 (19%)
T2c	6 (9.8%)		6 (14.2%)
APE inicial (media)	16	9.2	16
Gleason score	n (%)	n (%)	n (%)
≤6	39 (63.9%)	19 (100%)	27 (64.2%)
7	22 (36%)		15 (35.7%)
Grupo de riesgo intermedio por MSK			n (%)
Intermedio favorable			33 (78.5%)
Intermedio desfavorable			9 (21.4%)
Dosis de radioterapia	n (%)	n (%)	n (%)
35 Gy	29 (47.5%)	14 (73.6%)	15 (35.7%)
36.25 Gy	32 (52.4%)	5 (26.3%)	27 (64.2%)
Uso de BAT	30 (49%)	7 (36.84%)	23 (54.7%)
MSK: Memorial Sloan Kettering			

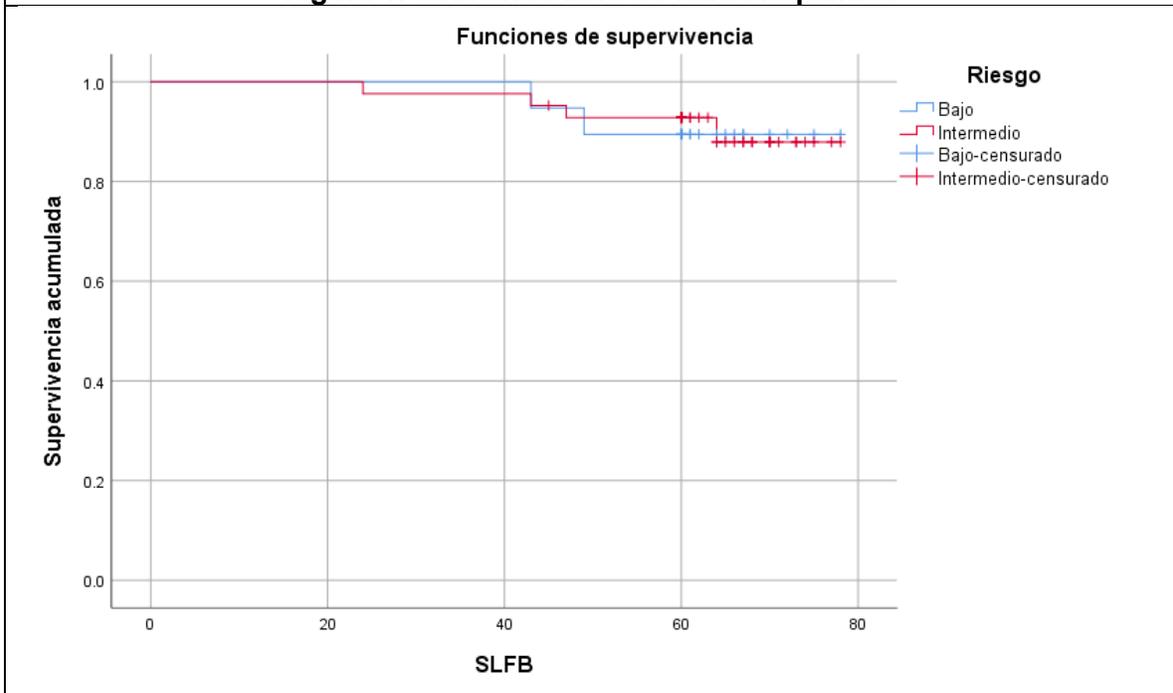
La toxicidad aguda más común fue la urinaria grado I (39%) y la crónica más común fue la urinaria grado I (28%). Sólo un paciente presentó toxicidad aguda grado 3 (1%; rectorragia). Un paciente presentó toxicidad crónica grado 3 (1%; obstrucción urinaria). Una descripción más detallada de las principales toxicidades se muestra en las tablas 9 y 10.

<b>Tabla 9. Frecuencia de toxicidades agudas</b>						
<b>Evento adverso</b>	<b>Grado 1</b>		<b>Grado 2</b>		<b>Grados 3-5</b>	
<b>Urinaria (U)</b>	N	%	N	%	N	%
Cualquier toxicidad	24	39	8	13	0	0
Frecuencia	6	9	1	1	0	0
Disuria	16	26	6	9	0	0
Retención urinaria	1	1	1	1	0	0
Hematuria	1	1	0		0	0
<b>Gastrointestinal (GI)</b>	N	%	N	%	N	%
Cualquier toxicidad	14	23	10	16	1	1
Rectorragia	14	23	10	16	1	1
<b>Función eréctil</b>	No reportada, ver discusión					

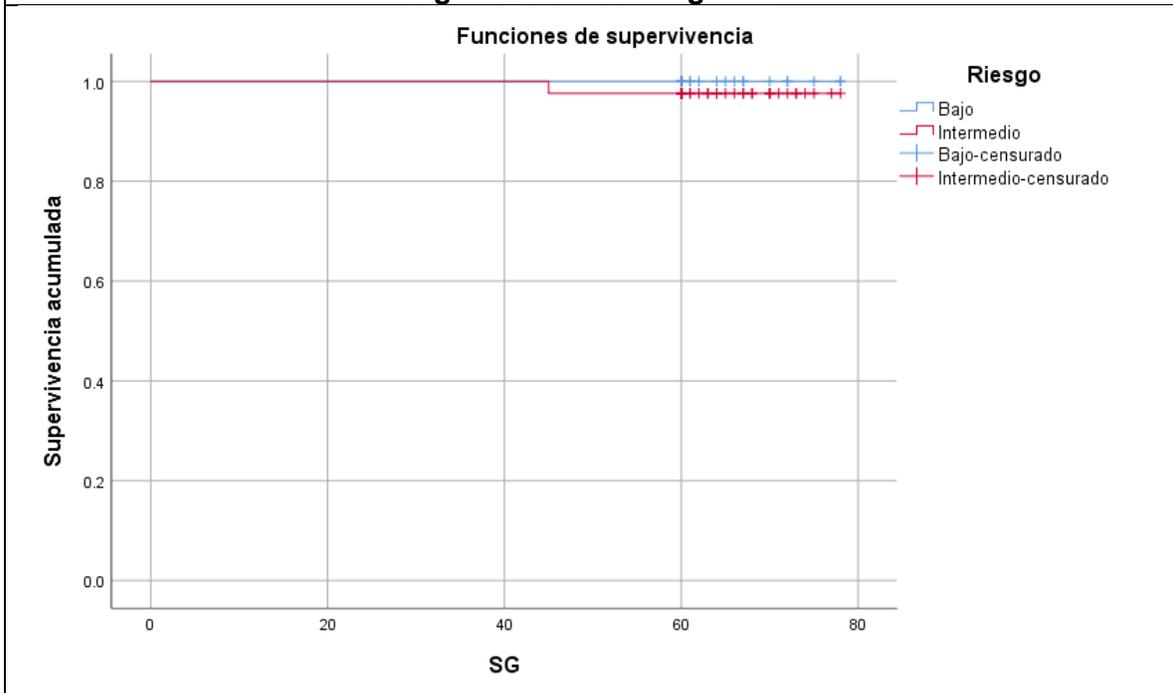
<b>Tabla 10. Frecuencia de toxicidades crónicas</b>						
<b>Evento adverso</b>	<b>Grado 1</b>		<b>Grado 2</b>		<b>Grados 3-5</b>	
<b>Urinaria (U)</b>	N	%	N	%	N	%
Cualquier toxicidad	17	28	6	9	0	0
Frecuencia	6	9	0	0	0	0
Disuria	8	13	6	9	0	0
Retención urinaria	0	0	0	0	1	1
Hematuria	3	4	0	0	0	0
<b>Gastrointestinal (GI)</b>	N	%	N	%	N	%
Cualquier toxicidad	4	6	3	4	0	0
Rectorragia	4	6	3	4	0	0
<b>Función eréctil</b>	No reportada, ver discusión					

La media de seguimiento fue de 64 meses. La supervivencia libre de falla bioquímica a 5 años fue del 90.2% (95% IC) para todos los pacientes. En el grupo de riesgo bajo fue de 89.5 (95% IC); mientras en el grupo de riesgo intermedio fue de 90.5% (95% IC) al aplicar la prueba de log-rank no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de riesgo ( $p=0.932$ ); las gráficas se muestran en la figura 1. Un paciente falleció por un segundo tumor maligno (cáncer gástrico etapa clínica IV). La sobrevida global para toda la población a 5 años fue del 98.4% (95% IC), figura 2.

**Figura 1. Sobrevida libre de falla bioquímica**



**Figura 2. Sobrevida global**



Seis pacientes tuvieron falla bioquímica; 2 de riesgo bajo y 4 de riesgo intermedio. Todos los pacientes de riesgo intermedio eran del subgrupo favorable. En promedio, los pacientes presentaron la falla a los 45 meses (24-64 meses). Los resultados de los estudios realizados al momento de presentar la falla se muestran en la tabla 11.

<b>Tabla 11. Resultados de estudios de extensión realizados</b>		
<b>N</b>	<b>Sitio</b>	<b>Estudios</b>
4	Solo falla bioquímica	TAC y GGO negativos
1	Ósea	PET CT con 11 acetato; metástasis óseas de tipo blástico
1	Locoregional	PET CT con PSMA: captación en próstata y ganglios linfáticos regionales

## XIV. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la SBRT prostática es efectiva, con una supervivencia libre de falla bioquímica favorable a 5 años. La toxicidad grado 3 es baja, mostrando la seguridad de la SBRT. Estos hallazgos apoyan el uso de SBRT como una modalidad de tratamiento para pacientes con CaP de riesgos bajo e intermedio que tiene como principal ventaja la reducción del tiempo de tratamiento, así como una incidencia baja de efectos secundarios grados 3 a 5.

King publicó los resultados de un análisis agrupado, con SLFB de 95.2% y 84.1% para pacientes de riesgo bajo e intermedio, respectivamente; en este estudio se incluyeron pacientes de diferentes ensayos prospectivos fase II en los que se usaron distintos esquemas de radioterapia. En el primer ensayo prospectivo y multicéntrico de SBRT con un escalamiento de dosis, hasta 40 Gy en 5 fracciones, Meier<sup>45</sup> demostró una SLFB de 97.3% para la cohorte de bajo riesgo y 97.1% para riesgo intermedio. La explicación de este resultado puede deberse al uso de una dosis mayor de radioterapia, en este estudio la dosis biológica efectiva es superior (equivalente a 108 Gy en fracciones de 2 Gy, suponiendo un  $\alpha / \beta = 1.5$ ) en comparación con la dosis equivalente en nuestro estudio (90 Gy). Recientemente se publicaron los resultados del estudio HYPO-RT<sup>46</sup>, el primer estudio fase III que comparó la SBRT contra la radioterapia de fraccionamiento convencional; en este, se trataron pacientes con CaP de riesgos intermedio y alto y en el brazo de SBRT se utilizó una dosis de 42.7 Gy en siete fracciones. A 5 años, la supervivencia libre de falla bioquímica fue de 84% a 5 años. Este resultado puede explicarse a que no se utilizó BAT neoadyuvante.

La supervivencia libre de enfermedad en la cohorte de riesgo bajo en nuestra población es inferior a los principales resultados publicados, esto puede deberse a que estos pacientes no están suficientemente representados en nuestra serie. Del mismo modo, las toxicidades urinaria y rectal reportadas son comparables a las descritas en la literatura, siendo las toxicidades más comunes la urinaria grado 1, con pocos casos de efectos secundarios grado 3. Meier, asimismo, informó una frecuencia acumulada de toxicidad crónica grado 3 del 2.7%; en su serie no se presentaron toxicidades grados 4 a 5. Un aspecto para destacar y del cual adolece este trabajo, es que no evalúa el impacto en cuanto a la función eréctil en los pacientes. Al hablar de las ventajas de la radioterapia sobre la cirugía como tratamiento para el cáncer de próstata, se enfatiza que la frecuencia de disfunción eréctil es menor con la primera. Esto nos plantea una problemática acerca de cómo se evalúa de forma inicial y posterior al tratamiento esta función, que tiene una repercusión significativa en la calidad de vida de los pacientes.

La relevancia clínica de estos hallazgos es tener otra opción de tratamiento para los pacientes, que optimice los resultados en términos de control de la enfermedad a largo plazo y minimice los efectos secundarios. Las limitaciones de nuestros datos son varias: es un ensayo retrospectivo, no aleatorizado; el bajo número de los

pacientes, la heterogeneidad de las dosis utilizadas y el seguimiento a mediano plazo. La investigación futura debe comparar la SBRT con otras modalidades de radioterapia, como la braquiterapia, la radioterapia externa o la cirugía. También establecer la dosis ideal de radioterapia en SBRT. Esperamos los resultados de otro estudio fase III, el Royal Marsden/PACE (NCT01584258), el cual compara SBRT versus radioterapia de haz externo hipofraccionada versus prostatectomía laparoscópica: igualmente el de la Universidad de Miami/HEAT (NCT 01794403) que comparará la SBRT contra la radioterapia con hipofraccionamiento moderado.

## **XV. CONCLUSIONES**

Los resultados de nuestra investigación demuestran que la SBRT para cáncer de próstata es un tratamiento efectivo y seguro, con una sobrevida libre de falla bioquímica similar a la reportada (90.2%) en otros estudios; además de que las tasas de toxicidad graves grados 3 a 5 son muy bajas (1%). Por lo tanto, esta modalidad de tratamiento puede ser ofertada para los pacientes con CaP de riesgos bajo e intermedio.

## XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo-Octubre 2019	Noviembre 2019- Abril 2020	Mayo-Octubre 2020
Elaboración del protocolo y envío al comité Nacional	X		
Evaluación por el comité	X		
Modificación del protocolo y nuevo envío	X		
Evaluación por el comité	X		
Obtención de datos y análisis de estos	X		
Publicación		X	X

## XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The Worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008. 15(1):3866-71.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015. 136(5): 359-86.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *In J Cancer*. 2015. 137(7):1749-57.
4. GLOBOCAN 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>. Consultado el 03-abril-2019.
5. Torres Sánchez LE, Espinoza Giacinto R, Rojas Martínez R, Escamilla Nuñez C, Vázquez Salas RA, Campuzano JS, et al. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Publica Mex*. 2016. 58(2):179-86.
6. González-León M, Fernández-Garate JE, Rascón Pacheco RA, Valladares-Aranda MA, Dávila-Torres J, Borja-Aburto VH. The burden of disease of cancer in the Mexican Social Security Institute. *Salud Publica Mex*. 2016. 58:132-141.
7. Martínez Sánchez YL, Escudero de los Ríos PM, Arias Flores R, Barrios Bautista F. Epidemiología del cáncer de en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013; 81:508-516.
8. Prostate. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> edition. 2010. 457-464.
9. D'Amico, AV, Whittington R, Malkowicz B, Schultz D, Blank K, Broderick G, et al. Biochemical Outcome after Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998. 280: 969-974.
10. Alberstsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015. 25(3):232-7.
11. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: The Scandinavian prostate cancer group 4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:1144-1154.
12. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(20):1525.
13. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Fifteen-year survival outcomes following primary androgen deprivation

- therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med.* 2014. 174(9):1460-7.
14. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthew J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011. 12(5):451-9.
  15. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amim MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011. 365(2):107-18.
  16. Pisansky TM, Hunt D, Gomelia LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol.* 2015. 33(4):332-9.
  17. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. 70(1):67-74.
  18. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose Escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2015.1(7):897-906.
  19. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. (Version 2.2017)
  20. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holdin P, et al. 10 Year Outcomes after Monitoring, Surgery or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016. 375:1415-1424.
  21. Roach M, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. 64(4): 965-74.
  22. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999. 43:1095-1101.
  23. Lloyd-Davies RW, Collins CD, Swan AV. Carcinoma of the prostate treated by radical external beam radiotherapy using hypofractionation. Twenty-two years of experience (1962-1984). *Urology.* 1990. 36(2):107-11.
  24. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti Jr JC. Long term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. 82(2):877-82.
  25. Kim DW, Cho LC, Straka C, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose escalated phase I-II trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:509-517.
  26. Katz AJ, Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low an intermediate risk prostate carcinoma, a 7 years study. *Front Oncol.* 2014.4(240):1-6.

27. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol.* 2013. 109:217-221.
28. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years, *Radiat Oncol.* 2013; 13(8):118.
29. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic Body Radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol.* 2014; 32(12):1195-201.
30. Oliva Ponce, HL. Radiocirugía estereotáctica fraccionada con CyberKnife como tratamiento radical en pacientes con cáncer de próstata. Reporte de toxicidad aguda. México. 2014.
31. Dess RT, Hartman HE, Aghdam N, Jackson WC, Soni PD, Abugharib AE, et al. Erectile function after stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2017. 15.
32. Kishan AU, Wang PC, Upadhyaya SK, Hauswald H, Demanes DJ, Nickols NG, et al. SBRT and HDR brachytherapy produce lower PSA nadirs in different PSA decay patterns than conventionally fractionated IMRT in patients with low or intermediate-risk prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2016. 4:268-275.
33. Laviana AA, Ilq AM, Veruttipong D, Tan HJ, Burke MA, Niedzwiecki DR, et al. Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short and long costs of treating localized, low risk prostate cancer. *Cancer.* 22(3):447-55.
34. Katz A. Stereotactic Body Radiotherapy for Low Risk Prostate Cancer: A Ten-Year Analysis. *Cureus.* 2017. 9(9): e1668.
35. Meier RM, Bloch DA, Cotruz C, Beckman AC, Henning GT, Woodhouse SA, et al. Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer. Survival and Toxicity Endpoints. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2018. 102(2): 296-303.
36. Alayed Y, Cheung P, Pang G, Mamedov A, D'Alimonte L, Deabreu A, et al. Dose escalation for prostate stereotactic ablative radiotherapy (SABR): Late outcomes from two prospective clinical trials. *Radiother Oncol.* 2018. 127(2): 213-218.
37. Kataria S, Koneru H, Guleria S, Danner M, Ayoob M, Yung T, et al. Prostate-Specific Antigen 5 Years Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: An Ablative Procedure?. *Front Oncol.* 2017. 24(7): 157.
38. Park Y, Park HJ, Jang WI, Jeong BK, Kim HJ, Chang AR. Long-term results and PSA Kinetics after Robotic SBRT for Prostate Cancer: multicenter retrospective study in Korea (Korean Radiation Oncology Group Study 15-01)
39. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate

- cancer. Results from a multiinstitutional clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016. 59: 142-151.
40. Lee SW, Jang HS, Lee JH, Kim SH, Yoon SC. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer patients with old age or medical comorbidity: 5-year follow-up of an investigational study. *Medicina (Baltimore)*. 2014. 93(28): e290.
  41. Nicholas S, Chen L, Choflet A, Fader A, Guss Z, Hazell S, et al. Pelvic Radiation and Normal Tissue Toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2017(4):358-369.
  42. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V 4.0). 2009. Mayo. Consultado el 16 de junio de 2019 en: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
  43. ASTRO Model Policies. 2012.
  44. Fuller DB. Prostate Stereotactic Body Radiotherapy. Methods, rationales, outcomes and future directions. En: Gaya A, Mahadevan A. Eds. *Stereotactic Body Radiotherapy: A practical guide*. Springer. 2015. 195-224.
  45. Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, Beckman AC, Henning GT, Woodhouse SA, et al. Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival and Toxicity Endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018. 102(2): 296-303.
  46. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5 years outcome of the HYPO-RT-PC randomized, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 394(10196): 385-395.

# XVIII. ANEXOS

## 1) HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO DE DIAGNÓSTICO Y RADIOCIRUGÍA ROBÓTICA

### Hoja de Captura de datos

Nombre del paciente:

---

Número de Seguridad Social:

---

Edad:

---

Gleason:

---

T (tumor):

---

Valor de antígeno prostático específico:

---

Grupo de riesgo:

---

Fecha de tratamiento:

---

Dosis de radioterapia:

---

Presentó falla bioquímica:

---

Cuantos meses transcurrieron después del tratamiento hasta la fecha en la que presentó la falla bioquímica:

---

Especificar si falleció

---

Cuantos meses transcurrieron después del tratamiento hasta la fecha en la que falleció

---

Especificar el tipo y grado de toxicidad aguda

---

Especificar el tipo y grado de toxicidad crónica

---

Especificar los estudios de extensión realizados cuando se presentó la falla bioquímica y el sitio en donde se documentó actividad tumoral

---