



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN -

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE RADIO-ONCOLOGO**

***“REVISION RETROSPECTIVA DE MORBILIDAD TARDIA EN
PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA DE RIESGO
INTERMEDIO Y ALTO TRATADOS CON RADIOTERAPIA:
HIPOFRACCIONAMIENTO VS FRACCIONAMIENTO
ESTANDAR”***

PRESENTA: Mario Alberto Ponce Viveros

Radio-Oncología en el Hospital de Oncología de
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Teléfono: 56276900, EXT: 22626; Mail: drmponce.82@gmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE/ TUTOR:

Dra. Judith Huerta Bahena.

Radio Oncología- Radiocirugía, Hospital de Oncología, Centro Médico
Nacional Siglo XXI
Teléfono: 56276900 EXT 22626; Mail: judithhuerta4@gmail.com;
judithhuerta4@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



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.

C.D. M.X.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMAS DE POSGRADO**

TITULO:

***“REVISION RETROSPECTIVA DE MORBILIDAD TARDIA EN
PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA DE RIESGO
INTERMEDIO Y ALTO TRATADOS CON RADIOTERAPIA:
HIPOFRACCIONAMIENTO VS FRACCIONAMIENTO
ESTANDAR”***

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-Oncología

TESISTA:

DR.MARIO ALBERTO PONCE VIVEROS
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO-ONCOLOGIA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI

ASESORES:

DRA. JUDITH HUERTA BAHENA
MEDIO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA, RADIO CIRUGIA.
EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **11/02/2015**

DR. JUDITH HUERTA BAHENA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"REVISION RETROSPECTIVA DE MORBILIDAD TARDIA EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO TRATADOS CON RADIOTERAPIA: HIPOFRACCIONAMIENTO VS FRACCIONAMIENTO ESTANDAR"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3602-3

ATENTAMENTE


DR.(A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme ejercer la profesión más hermosa que existe.

A mis padres por su amor y sus sacrificios.

Gracias Dra. Judith Huerta por todas sus enseñanzas.

A ti Isabel, por estar siempre, de la forma más incondicional posible, sin ti, jamás lo hubiera logrado. Gracias infinitas por confiar en mí. Te amo.

DEDICATORIA

A Ximena, Nicolás y Daniel, por ser la luz y la motivación de cada día.

INDICE

1. TITULO	1
2. AGRADECIMIENTOS	3
3. INDICE	4
4. ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	5
5. INTRODUCCIÓN	6
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
8. HIPÓTESIS	18
9. JUSTIFICACIÓN	19
10. OBJETIVOS	19
11. DISEÑO METODOLÓGICO	20
12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	22
13. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	23
14. RECURSOS	23
15. RESULTADOS	24
16. DISCUSIÓN	29
17. CONCLUSIONES	33
18. BIBLIOGRAFÍA	34
19. ANEXO 1	37
20. ANEXO 2	40

ABREVIATURAS, SIGNOS Y ACRÓNIMOS

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
CP	CÁNCER DE PRÓSTATA
AJCC	COMITÉ DE CÁNCER DE LA UNIÓN AMERICANA
APE	ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
ISUP	SOCIEDAD INTERNACIONAL DE PATOLOGÍA UROLÓGICA
BAT	BLOQUEO ANDROGÉNICO TOTAL
RTOG	GRUPO ONCOLÓGICO DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA
IMRT	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA
RT 3D	RADIOTERAPIA CONFORMAL
IGRT	RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEN
SLFb	SOBREVIDA LIBRE DE FALLA BIOQUÍMICA
ASTRO	SOCIEDAD AMERICANA DE RADIOONCOLOGÍA
CMN	CENTRO MÉDICO NACIONAL

“REVISION RETROSPECTIVA DE MORBILIDAD TARDIA EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO TRATADOS CON RADIOTERAPIA: HIPOFRACCIONAMIENTO VS FRACCIONAMIENTO ESTANDAR”

INTRODUCCION

El cáncer de próstata (CP) es reconocido como el tumor maligno más frecuente en hombres mayores de 50 años y la segunda causa de muerte en hombres hispanos.¹

Se ha incrementado su incidencia durante las últimas décadas, identificándose como una de las neoplasias con mayor impacto en la sociedad moderna, con tasas importantes de prevalencia y morbimortalidad entre los hombres de edad avanzada.²⁻³

Existe un incremento en el diagnóstico de Cáncer a nivel mundial asociado a una mayor expectativa de vida, aumento en la población mundial y adopción de conductas poco saludables³.

·EPIDEMIOLOGIA

Se estima que 12.7 millones de pacientes fueron diagnosticados con cáncer y de ellos fallecieron 7.6 millones. Aproximadamente 56% de los pacientes diagnosticados y 64% de los que fallecieron fueron en países en desarrollo de acuerdo al último reporte de GLOBOCAN publicado en 2008. En este mismo informe, se describe que el (CP) ocupa el segundo lugar entre las neoplasias malignas y es la sexta causa de muerte entre hombres, representando el 14% de la incidencia (903,500 pacientes) y 6% (258,400 pacientes) de las muertes por cáncer en este sexo en 2008. La incidencia varía en más de 25 veces a nivel mundial con una mayor frecuencia en países desarrollados de Norteamérica, Europa y Oceanía.⁴

De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer, en 2012, se diagnosticaron alrededor de 241,740 casos nuevos de (CP) , y se estiman cerca de 28,170 muertes. Alrededor de 1 de cada 6 hombres será diagnosticado con CP durante su vida.¹ En ese mismo país pero dentro de la población hispana en 2012 cerca de 15,400 hombres son diagnosticados con (CP), convirtiéndolo en el cáncer más comúnmente diagnosticado entre los hombres hispanos de ese país y cerca de 1600 fallecimientos, llegando a ser la cuarta causa principal de fallecimientos por cáncer. La tasa de mortalidad por CP es ligeramente menor entre los hombres hispanos (17.8 por 100,000) que entre los blancos no hispanos (21.9 por 100,000).

2

En México en 2006 se reportaron 106,238 nuevos casos de neoplasias de las cuales el CP representó 7,403 casos (6.97%). Así mismo en 2008 representó la séptima causa de egreso hospitalario ajustado por neoplasia con 5,571 egresos, con una tasa de 0.52/100,000 habitantes. En cuanto a mortalidad, ocupó la tercera causa, únicamente detrás de Cáncer de Pulmón y de Estómago con un total de 5,153 fallecimientos (7.3%) con una tasa de 4.8/100,000 habitantes. ⁵

En el Instituto Nacional de Cancerología, se llevó a cabo una revisión del periodo comprendido del 2000 al 2004, registrando 19 264 neoplasias malignas confirmadas histológicamente. De éstas, 35.4% correspondieron a cáncer en hombres, de los cuales 1 354 casos (7%) correspondieron a tumores originados en genitales (pene, próstata y testículo), entre los que el (CP) representó el 2.7% (526 casos). Así que el (CP) ocupó el noveno lugar en la tabla general y el segundo en hombres. La frecuencia de ésta neoplasia fue más elevada en los adultos mayores de 50 años de edad (96.8%) con 509 casos. ⁶

HISTOPATOLOGIA

El 95% de los tumores malignos de la próstata se originan en las células secretoras lumbinales, epitelio ductal acinar y proximal, así el 95% de las neoplasias son adenocarcinomas. Cerca del 4% son de células transicionales. Otras histologías menos frecuentes son los carcinomas neuroendocrinos y sarcomas ocupando menos del 1% de todos los casos de (CP). La neoplasia intraepitelial prostática es una lesión precursora, la cual de estar presente, se relaciona hasta en un 70% con enfermedad que rebasará la membrana basal. ⁷

FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores de riesgo asociados para el (CP) dentro de los que se encuentran: ⁸

1.- Edad:

- Mayor a 65 años.

2.- Herencia (Genes asociados):

- **Esporádico (85%) y familiar o hereditario (15%).**
 - BRCA 1 y 2
 - RNaseL (HPC1) 1q 23-25
 - ELAC2 (HPC2) 17p
 - MSR1 (8p22-23)

3.- Origen Étnico:

Los afroamericanos y estadounidenses tienen alta incidencia, en contraparte con la población asiática, sin embargo, si migran a Norteamérica, su riesgo se incrementa. ⁹

4.- Dieta y estilo de vida:

Existen factores exógenos que influyen en el riesgo de presentación de (CP) como son: Dieta, consumo de alcohol, radiaciones ultravioleta y exposición ocupacional.¹⁰ Entre los factores nutricionales que pueden influir en su presentación se encuentran la ingestión de carne roja, minerales (calcio) y fitoestrógenos (isoflavonoides, flavonoides y lignanos).¹¹

VIAS DE DISEMINACION

Estudios de morfología prostática conducidos por McNeal mostró que el 70% de los cánceres de la próstata se originan de la zona periférica. El crecimiento se hace a través de la glándula, tras invadir y romper la cápsula, invadiendo las vesículas seminales y los tejidos peri prostáticos, así como también puede afectar el cuello vesical y el recto.¹²

Esto es especialmente relevante ya que aproximadamente 50-80% de los tumores involucran el ápex prostático y del 70- 85% se presentan como enfermedad multifocal. En el ápex, la cápsula no está bien definida y la extensión extra-capsular es difícil de reconocer con altas tasas de enfermedad localmente avanzada a la presentación.¹³

El patrón de diseminación ganglionar sigue 4 vías principales hacia los iliacos internos, obturadores, iliacos externos y presacros.¹⁴

CUADRO CLINICO

Desde el punto de vista clínico, existen 3 escenarios: En etapas tempranas el paciente puede cursar asintomático detectándose únicamente con un tacto rectal sospechoso y/o un APE elevado durante estudios de tamizaje. En etapas localmente avanzadas, el (CP) se puede manifestar con síntomas obstructivos urinarios, hematuria, hemospermia, disfunción eréctil, hematoquezia y cambios en el hábito intestinal. Finalmente en aquellos pacientes con enfermedad metastásica de inicio, se puede manifestar con falla renal, linfedema, dolor óseo,etc, esto en base al sitio de presentación metastásica.¹⁵

FACTORES PRONOSTICOS

Los factores pronósticos internacionalmente aceptados son la etapa clínica, los niveles séricos de antígeno prostático y la escala histológica de Gleason. La etapa clínica se hace referencia al "T", definida por el Comité de Cáncer de la unión Americana (AJCC por sus siglas en inglés), la cual en base a las características obtenidas en la exploración física se establece el grado de extensión.¹⁶ (Cuadro 1)

El antígeno prostático específico (APE) es una proteína proveniente de la familia de la kalikreina codificada en el gen del cromosoma 19. Es producido por las células columnares secretoras de la próstata reguladas por andrógenos siendo detectable desde la pubertad, con

incremento normal en proporción directa con los niveles de hormona luteinizante y testosterona. En ausencia de (CP), los niveles de (APE) incrementan con la edad y el volumen prostático. Datos transversales sugieren este incremento normal de 4% por ml de volumen prostático. Elevaciones del (APE) ocurren como resultado de la disrupción en la arquitectura prostática normal, permitiendo la difusión del (APE) a través del parénquima prostático hacia la circulación.¹⁷

En el contexto de tamizaje el riesgo de (CP) incrementa con el nivel de (APE) DE<4 ng/mL de 5-25%, de 4-10 de 15-25% y cuando es >10 de 50-67%.¹⁸

En el contexto de (CP) confirmado, los niveles de (APE) adquieren trascendental importancia para establecer grupos de riesgo y difieren a los rangos establecidos para tamizaje en base a diversas escalas internacionalmente validadas, las cuales se especificarán más adelante. Para la gradificación histológica, en este caso se utiliza la escala de Gleason, la cual es basada en el estudio de la Administración de Veteranos de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP por sus siglas en inglés) estudio de más de 4000 pacientes, y se ha convertido en el estándar global para etapificación histológica de CaP.¹⁸

La escala de Gleason determina el grado de diferenciación glandular y un patrón de crecimiento tumoral. Cinco patrones de crecimiento son determinados y numerados en orden creciente de agresividad; 1 le corresponde a un tumor bien diferenciado y 5 al tumor menos diferenciado con alto grado de agresividad; así, se identifican varios patrones para cada caso, el patrón predominante, más del 50% del material estudiado (patrón primario) y el secundario, es decir, menos del 50% del patrón encontrado pero al menos del 5% (patrón secundario). La escala de Gleason es la suma de los dos patrones con rangos de 2-10.¹⁹ Cuadro 2

Finalmente, se describen en la literatura factores pronósticos adicionales, como la invasión perineural, definida como la presencia de células tumorales a lo largo del trayecto del nervio o dentro del espacio perineural, ésta, se ha relacionado con mayor riesgo de extensión extraprostática y por lo tanto mayor riesgo de recaída sobre todo en aquellos tumores de localización en el ápex prostático, también, el porcentaje de cilindros de biopsia positivos (>50% tienden a ser más agresivos), velocidad de APE >2ng/ mL, lo cual sugiere mayor riesgo de muerte por (CP).²⁰

ESTIMANDO ESPECTATIVA DE VIDA Y GRUPOS DE RIESGO

NCCN 2017 RECOMENDACIONES

Con el fin de simplificar las alternativas de tratamiento y grupos pronósticos se han desarrollado diversos esquemas de grupos de riesgo con diferentes características clínicas pero con similares pronósticos bioquímicos. Los grupos de riesgo establecidos por D'amico et al,¹⁶ y los establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos (NCCN),

son los más utilizados a nivel mundial, en base a su validación en un estudio de cohorte de 7,316 pacientes de los registros de dos grandes centros (CaPSURE y CPDR) los cuales estratifican en tres grupos a los pacientes con CaP localmente avanzado en base a las cifras de Antígeno prostático, escala de Gleason y etapa clínica por AJCC con diferencias en cuanto a su definición, sin embargo manteniendo similares tasas de pronóstico bioquímico.²¹

TRATAMIENTO

ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS POR GRUPOS DE RIESGO EN BASE A RECOMENDACIONES INTERNACIONALES (NCCN V 1. 2017)

En base a los grupos de riesgo y a la expectativa de vida del paciente se establecen las opciones terapéuticas, así para los pacientes de bajo riesgo con expectativa de vida menor a 10 años la vigilancia es una opción eficaz e internacionalmente aceptada, y para expectativa mayor a 10 años de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales se encuentran las siguientes: Vigilancia activa, el uso de radioterapia en cualquiera de sus modalidades: 3D conformal, de Intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés), o braquiterapia y, finalmente la prostatectomía radical con o sin linfadenectomía.²²

Los pacientes estratificados como de riesgo intermedio según guías de la NCCN, para aquellos pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años, la cirugía (Prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica) o el uso de Radioterapia externa a altas dosis, ya sea 3D conformal o de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés), con bloqueo androgénico total de curso corto (4-6 meses) son el tratamiento de elección, mientras que para los pacientes con una expectativa de vida menor a 10 años, la observación pudiera ser una estrategia terapéutica adecuada.²²

Finalmente para los pacientes de Alto riesgo, la cirugía deja de tener un papel trascendental, salvo para algunos pacientes seleccionados con enfermedad no fija a planos profundos, siendo el uso de radioterapia externa a altas dosis, 3D conformal o de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) con o sin braquiterapia, combinada con bloqueo androgénico total de curso largo (2-3 años) el tratamiento definitivo de elección.²²

ASOCIACION DE RADIOTERAPIA CON BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL

Desde 1941 se conoce la importancia del bloqueo androgénico (BA), a raíz de los estudios de Huggins y Hodges, en los que se demostró que la supresión de testosterona en los pacientes con (CP) tenía efectos terapéuticos.²³

Se ha demostrado que la disminución de las concentraciones intracelulares de dehidrotestosterona mediante el uso de Bloqueo Androgénico Total (BAT) puede inducir regresión apoptótica y favorecer la respuesta tumoral. Así la regresión apoptótica en el contexto del (CP) de alto riesgo, mejora el control tumoral y por lo tanto reduce el riesgo de enfermedad metastásica. Esto fue fundamentado en los estudios de modelos animales de

adenocarcinoma de próstata murino, los cuales mostraron una reducción tumoral del 50% posterior a la realización de orquiectomía, también se encontró una disminución en la dosis requerida para eliminar el 50% de las células neoplásicas, 89 Gy si se utilizó únicamente radioterapia y 60 Gy con el efecto de inhibición apoptótica que se obtiene al agregar el bloqueo androgénico total.²⁴

Con el desarrollo de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés), y antiandrógenos no esteroideos, el Grupo Oncológico de Tratamiento con Radioterapia (RTOG por sus siglas en inglés) enfocó sus esfuerzos en demostrar la eficacia de esta combinación para lograr un bloqueo androgénico total (BAT). Esto porque en pacientes con riesgo intermedio y alto se ha habido reportado tasas de control local menores al 50% al administrar radioterapia únicamente.^{18, 25.}

Souhami y cols. a través del estudio RTOG 85-31 en donde se aleatorizaron a pacientes con CaP localmente avanzado, a recibir manejo con radioterapia más gosereline (iniciando inmediatamente después de haber finalizado la radioterapia) comparado con un grupo de solo radioterapia, encontrando disminución de falla local, mortalidad cáncer específica y metástasis a distancia, así como mejora en la sobrevida global 49% vs 39% ($p=0.002$) a favor del uso de bloqueo hormonal.²⁵

Apoyando el mismo concepto el grupo de RTOG también dirigió el estudio 86-10, en donde Miljenko V. y cols. incluyeron 456 pacientes con CaP localmente avanzado, los cuales fueron aleatorizados a recibir radioterapia únicamente o adicionando BAT (gosereline y flutamida), 2 meses previo al inicio de la radioterapia y concomitante reportando una mejoría en control local de 42 vs 30%, ($p=0.016$), reducción de metástasis a distancia de 34 vs 45% ($p=0.04$), sobrevida libre de enfermedad 33 vs 21% ($p=0.004$), sobrevida libre de falla bioquímica: APE<1.5 de 24 vs 10 % ($p=<0.0001$) y muerte causa-específica de 23 vs 31% ($p=0.05$), siendo este estudio uno de los más importante para demostrar que el uso de radioterapia más bloqueo androgénico total (2 meses neoadyuvante y 24-36 meses concomitante), es el estándar de manejo en pacientes con CaP localmente avanzado categorizados como alto riesgo.²⁶

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EXTERNA

La radioterapia externa ha sido utilizada como modalidad de tratamiento curativa por alrededor de un siglo, con el advenimiento de mejores técnicas y tecnologías de tratamiento, la radioterapia a través de diferentes métodos tales con 3D conformal, o también referida como convencional, IMRT o radioterapia guiada por imagen (IGRT por sus siglas en inglés) se ha alcanzado mejores tasas de control y mejores perfiles de toxicidad. La radioterapia externa convencional o conformal, se refiere al método de planeación de tratamiento, en el cual la próstata y otras estructuras blanco son identificadas por su anatomía y la de las estructuras circundantes, como por ejemplo: (estructuras óseas, órganos con medio de

contraste etc.). Recientemente se han adoptado modalidades sofisticadas de obtención de imágenes como la tomografía computada (TC), la cual precisa la ubicación de la próstata y demás estructuras blancas en relación a los haces de radiación. Sin el beneficio de esta tecnología conformal, la dosis de radioterapia generalmente no excedía los 70 Gy con el objetivo de no presentar morbilidad vesical o rectal importante limitando el control tumoral, y es conocido a la fecha que el escalamiento de dosis es un factor preponderante para el incremento en las tasas de control local y de una franca disminución del desarrollo de metástasis a distancia.²⁶

INTRODUCCION DEL CONCEPTO DE ESCALAMIENTO DE DOSIS

La radioterapia externa es una de las modalidades más importantes para el tratamiento definitivo en los pacientes con (CP) en conjunto con el manejo hormonal, sin embargo, el incremento en la dosis es un factor independiente y fundamental para alcanzar las metas terapéuticas, lo que se conoce como escalamiento de dosis. En el estudio presentado por Hanks et al. en donde se observó un incremento en la tasa de control local con el incremento de la dosis total de radioterapia, reportando una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 35% con 70 Gy y de hasta 75% con dosis de 76 Gy.²⁷

Sobre esta misma línea, el Dr. Zelefsky y cols., reportaron tasas de supervivencia libre de falla bioquímica (SLFb) de 61% con dosis mayores de 70.2 Gy y tasas de 74% con 75.6 Gy, 85% con 81 Gy y 82% con 86.4 Gy, en este subgrupo de altas dosis se encontraron tasas excepcionales de control bioquímico tales como de 98%, 85% y 78% para pacientes estratificados como de bajo, intermedio y alto riesgo por D'Amico. Desde entonces existe evidencia clínica sólida a través de 2 estudios no aleatorizados y 6 aleatorizados de que el escalamiento de dosis es un factor preponderante para el control local en conjunto con el bloqueo androgénico total (BAT).²⁸

RADIOTERAPIA CON ESQUEMA DE HIPOFRACCIONADO

Hasta ahora, existe evidencia suficiente de que el control bioquímico se incrementa con altas dosis acumuladas de radioterapia, con todo el arsenal tecnológico. En la actualidad, es posible lograr el escalamiento de dosis utilizando fraccionamiento convencional cuidando los órganos de riesgo adyacentes al tumor. Los esquemas de fraccionamiento convencional, los cuales son los que se han revisado hasta este momento, utilizan tamaños de fracción de 1.8-2.0 Gy por cada fracción de radioterapia otorgada, lo cual es basado en la premisa de que este tamaño de fracción permite la eliminación del 70% de las células malignas de un campo determinado de acuerdo a lo reportado desde 1932 por Coutard y cols en el *American Congress of Roentgenology* en estudios realizados en cultivos celulares expuestos a radiación con diferentes tamaños de fracción.²⁹

Desde entonces se sabe que la muerte de células malignas inducida por radiación dependerá de la dosis total de radiación, de la dosis por fracción y al tiempo total de tratamiento. Así se

permitió establecer el efecto biológico de una célula expuesta a radiación, permitiendo alcanzar dosis biológicas mayores, en menos fracciones, pero incrementando la dosis por cada fracción, surgiendo el concepto de Hipofraccionamiento. Es decir, el efecto biológico de una dosis de 50Gy en 25 fracciones con una dosis por fracción de 2Gy es menor que el efecto de los mismos 50Gy pero ahora divididos en 20 fracciones ahora con una dosis por fracción de 2.5Gy, lo cual biológicamente es mayor.³⁰

Para por establecer el efecto biológico sobre una célula expuesta a radiación se han utilizado diferentes modelos matemáticos para establecer la dosis biológica efectiva, dentro de los cuales destacan el Modelo Cuadrático Lineal (L-QM por sus siglas en inglés), éste toma en consideración el doble mecanismo de muerte celular manifestado por el daño letal (irreparable) sustituido por el coeficiente lineal: (α) y el daño sub-letal (reparable) determinado por el coeficiente cuadrático: (β), sumándolos en forma logarítmica. Así obtenemos la siguiente fórmula:³¹

$$E = n d (1 + d / \alpha / \beta) \text{ en donde:}$$

E= Efecto biológico; n= Número de fracciones; d= Dosis por fracción y el cociente α / β será un indicador de la sensibilidad tumoral en relación al tamaño de la fracción.

Un cociente de α / β alto (8-10) es característico de los tejidos de respuesta temprana como lo son la piel, mucosas y la mayoría de las células tumorales. De manera general a mayor α / β será menor la sensibilidad a la manipulación de la dosis por fracción y un α / β bajo (<5) es característico de tejidos de respuesta tardía como la médula espinal y hueso, con los que a menor α / β mayor será la sensibilidad tumoral al incrementar la dosis por fracción. Dicho planteamiento matemático tiene una implicación clínica ampliamente conocida, ya que un α / β diferente para tejido sano y tumor es la posibilidad de incrementar una tasa terapéutica, así si el α / β de la próstata es menor que el de los tejidos normales adyacentes (vejiga y recto) se pueden obtener ganancias terapéuticas al usar fracciones más grandes de 2Gy, ya que el efecto biológico sobre el tumor es mayor que el inducido sobre los tejidos normales.³¹

En 1999 un análisis realizado por Brenner y Hall de los resultados clínicos de la radioterapia externa para el tratamiento de (CP) comparó resultados con el implante de semillas de I¹²⁵ logrando estimar el α / β de la próstata en 1.5 Gy (95% CI 0.8-2.2), desde entonces diversas series han estudiado el α / β de la próstata concluyendo el promedio de 1.4 con un rango de 1.2 a 2. Este valor bajo ha generado mucha discusión y un estrato fértil para el uso del hipofraccionamiento en el tratamiento del cáncer de próstata.³²

Los dos primeros estudios que estudiaron este esquema fueron los realizados en Canadá y Australia, Lukka et al, reportó un estudio de no inferioridad con 936 pacientes aleatorizados a 66Gy en 33 fracciones o 52.5Gy con fracciones de 2.65Gy. La sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años fue reportada de 53% en el brazo convencional y de 60% en el hipofraccionado (diferencia de 7%) sin diferencias en sobrevida global. En relación a la

toxicidad presentada en este estudio, se observó a nivel genitourinario grado 3-4 de 9 vs 5% mayor en el brazo de hipofraccionamiento, sin embargo, en la actualización para morbilidad tardía no se encontraron diferencias con 1 y 2% a nivel gastrointestinal y genitourinario para los pacientes de brazo de hipofraccionamiento.³²

Posteriormente, en Australia, Yeoh et al, reportó en un estudio aleatorizado a 64Gy en fracciones de 2 Gy o 55Gy en fracciones de 2.75Gy en un periodo comprendido de 1996 a 2003. Después de una media de seguimiento de 90 meses la sobrevida libre de falla bioquímica con base en la definición de Phoenix (Nadir +2ng/ml) fue significativamente mejor en el brazo hipofraccionado (53%) que en el brazo de fraccionamiento convencional (34%) con Hr 0.65;95% de IC, 0.42-0.99. En el análisis multivariado solamente el tamaño de la fracción (hipofraccionado vs convencional) predijo de manera independiente el riesgo de falla bioquímica sin diferencia en sobrevida global. La toxicidad relacionada a tratamiento fue descrita en ese estudio como ligeramente mayor en el brazo de hipofraccionamiento con 5 vs 9%.³³

En resumen, ambos estudios demostraron por primera vez un beneficio en el esquema hipofraccionado con tasas de morbilidad aguda ligeramente mayor para los pacientes de los brazos hipofraccionados sin embargo en el seguimiento a largo plazo sin diferencia en las tasas de morbilidad tardía.³³

Con el avance tecnológico que ha acompañado al tratamiento moderno con radioterapia, han surgido múltiples estudios con esquemas hipofraccionados, aunado al conocimiento radiobiológico de los tumores malignos que afectan a la glándula prostática, así el primer estudio con técnicas modernas en evaluar este esquema fue el presentado por Arcangeli et al, reportando el estudio “Regina Elena”, que aleatorizó 180 pacientes a 80 Gy en fracciones de 2Gy en 8 semanas y 62 Gy mediante fracciones de 3.1Gy en 4 semanas, asumiendo un α/β de la próstata de 1.5 Gy y un α/β a los tejidos normales de 3 Gy, todos los pacientes recibieron bloqueo hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante hasta completar 9 meses, más del 75% de la población tuvo un Gleason > de 7, etapa clínica > a cT2c y más del 63% tuvo un APE > a 20ng/ml. Con una media de seguimiento de 3 años, los primeros reportes publicados en 2010 demostraron una superioridad en la sobrevida libre de falla bioquímica en el brazo hipofraccionado (87% vs 79% p=0.035). Posteriormente en una actualización de resultados a 70 meses de seguimiento con el mantenimiento de este beneficio, sin embargo, sin alcanzar significancia estadística, pero con similares tasas de morbilidad tardía. En un reporte adicional se hizo la actualización de morbilidad tardía encontrando tasa de morbilidad tardía de 6 vs 8% a nivel gastrointestinal y de 2 vs 3% a nivel genitourinario para el brazo de fraccionamiento estándar y el hipofraccionado respectivamente.^{34,35}

El estudio dirigido por Pollack et al, aleatorizó a pacientes a 76Gy mediante fracciones de 2Gy vs 70.2Gy con fracciones de 2.7Gy en 5 semanas con un BED calculado en el brazo

hipofraccionado de 84.4Gy. Todos los pacientes fueron tratados mediante técnica de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) con fusión de imagen de resonancia magnética, los primeros resultados publicados en ASTRO en 2011 con una morbilidad tardía mayor a nivel genito-urinaria grado 2 de la RTOG (18.3% Vs 8.3% P=0.028) para el brazo hipofraccionado, predominantemente en hombres con un puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS por sus siglas en inglés) mayor a 10. No encontró diferencias a 5 años en cuanto a sobrevida libre de falla bioquímica (Convencional 14.8% vs 19% hipofraccionado P=0.342). Desde el punto de vista de morbilidad tardía en este estudio la morbilidad tardía si fue mayor en morbilidad tardía a nivel genitourinaria de 15 vs 5% en el brazo de hipofraccionamiento ya a 5.5 años de seguimiento. ³⁶

En esa misma línea Kubban et al, presentó en ASTRO 2010 los resultados del estudio realizado en MD Anderson realizado a 204 pacientes aleatorizados a 75.6Gy en fracciones de 1.8Gy Vs 72Gy con fracciones de 2.4Gy en 6 semanas. Después de una mediana de seguimiento de 4.7 años se demostró no diferencias en sobrevida libre de falla bioquímica (96% vs 94%) así como tampoco diferencias significativas en toxicidad, aunque el brazo hipofraccionado tuvo tendencia a mayor toxicidad gastrointestinal (grado 1.4, HR=1.68, P=0.058) en comparación del brazo de fraccionamiento convencional.³⁷ Salvo el estudio “Regina Elena” hasta este momento todos los estudios han fallado en demostrar una ventaja en sobrevida libre de falla bioquímica a largo plazo, mostrando beneficio únicamente en los resultados a corto plazo, perdiendo poder estadístico en las actualizaciones posteriores. Afortunadamente, 3 estudios multi-institucionales fase III como el MRC (Medical Research Council del Reino Unido), RTOG por sus siglas en inglés y OCOG de Ontario Canadá han apoyado la comprensión del esquema hipofraccionado y los resultados controversiales. En el estudio del Reino Unido (MRC por sus siglas en ingles), se diseñaron 3 brazos: Brazo 1 con 74Gy con fracciones de 2Gy; y dos esquemas hipofraccionados: brazo 2 con 57Gy con fracciones de 3Gy y el brazo 3 con 60Gy en fracciones de 3Gy por día, todos los pacientes recibieron bloqueo hormonal total (BAT) por 6 meses de manera neoadyuvante, concomitante y adyuvante. Tras un seguimiento de 4.2 años, Delaney et al, reportó los resultados en 2011, analizando los primeros 457 pacientes, con tasas de morbilidad aguda similares en los 3 brazos ligeramente mayor (Grado 2 de RTOG) por sus siglas en inglés, en el brazo hipofraccionado a 4 a 5 semanas de completar el seguimiento alcanzando tasas similares a las 8 semanas posteriores a completar el tratamiento. A la actualización a 2 años de seguimiento las tasas fueron similares en los 3 grupos con tasas menores al 5% en morbilidad gastrointestinal grado 2 de la RTOG y menor al 3% de morbilidad genitourinaria, por lo que se continuó con el reclutamiento de pacientes, el estudio cerró en el 2011 después de reclutar 3216 pacientes, con los resultados a largo plazo en cuanto a morbilidad tardía y de sobrevida libre de falla bioquímica pendientes de publicar. ³⁸

En Estados Unidos, Lee et al, a través del estudio de la RTOG 0415, aleatorizó pacientes a recibir 73.8Gy en fraccionamiento convencional vs 70.2Gy en fracciones de 2.5Gy,

completando el reclutamiento en diciembre de 2009 sin resultados publicados hasta el momento.³⁹

Finalmente, el estudio canadiense OCOG, ha aleatorizado pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata (CP) a recibir 78 Gy en fraccionamiento de 2Gy Vs 60Gy en fracciones de 3Gy utilizando plataformas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés) bajo un diseño de no inferioridad con el objetivo primario de supervivencia libre de falla bioquímica, logrando reclutar hasta el momento 1204 pacientes sin reporte de resultados preliminares.⁴⁰

En resumen, diversos estudios han estudiado el hipofraccionamiento en miles de pacientes demostrando seguridad y eficacia, sin embargo, el esquema óptimo es desconocido aún, si se incluyen los resultados de los más de 1500 pacientes tratados en los estudios fase II publicados únicamente en forma resumida con tamaños de fracción variables de entre 2.4 y 4Gy con la principal limitante del poco seguimiento realizado el cual oscila entre 2 y 5 años únicamente. Ahora en cuanto a los estudios aleatorizados, únicamente con resultados inconsistentes probablemente en relación a los diferentes criterios de elegibilidad, así como también a deficiencias en el mismo modelo cuadrático lineal para el cálculo correspondiente, por lo que el avance en los resultados de los tres estudios Fase III (MRC, RTOG 0415 y OCOG) citados previamente podrán esclarecer esta controversia. Actualmente el uso del tratamiento hipofraccionamiento con tamaños de fracción desde 2.4 hasta 4Gy por fracción se encuentran recomendados por el Instituto de Cáncer de Estados Unidos a través de sus guías internacionales.

En relación a la toxicidad del tratamiento hipofraccionado se mantiene mayor en comparación al manejo con fraccionamiento convencional sobre todo a nivel genito-urinario, aunque cabe señalar que los estudios que ya lograron reportar morbilidad tardía se utilizaron técnicas de radioterapia de 2D e inferiores, y los estudios que ya emplearon 3D conformal y planeación de intensidad modulada aun con reportes de morbilidad tardía pendientes.

En el Hospital de Oncología del Centro Médico nacional Siglo XXI se condujo un estudio con en un periodo de Enero de 2008 hasta noviembre de 2010 con 74 pacientes estudiados de manera aleatorizada³¹, 39 pacientes para el grupo de radioterapia estándar y 35 pacientes en el grupo hipofraccionado, en donde las tasas de morbilidad aguda similares entre los dos grupos de estudio. En cuanto a el análisis de morbilidad tardía en el grupo de tratamiento estándar e hipofraccionado con 26% y 37% grado 1 y 2 de la RTOG respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas, a nivel gastrointestinal se mantuvo la misma tendencia sin encontrar diferencias con 17% para ambos brazos de tratamiento grados 1 y 2 de la RTOG, a 6 meses de completar el tratamiento. Ningún paciente del brazo hipofraccionado presentó morbilidad grado 3-4 de la RTOG. En el análisis univariado se encontró que el volumen de la vejiga que recibió más del 25% de la dosis prescrita a la

próstata tuvo relación directa con el desarrollo de morbilidad aguda ($p=0.036$) así como para morbilidad tardía ($p=0.047$) a nivel genitourinario ³¹, por lo que el poco tiempo de seguimiento y los excelentes resultados obtenidos en cuanto a morbilidad, equiparables con lo obtenido en la literatura mundial en el estudio previo, hacen imperativo realizar una actualización de resultados a más de dos años de seguimiento en este grupo de pacientes con el fin de conocer resultados clínicos obtenidos en nuestro Centro Oncológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe evidencia suficiente que soporta a la radioterapia externa como una modalidad de tratamiento efectiva para el tratamiento del cáncer de próstata. Con el advenimiento de nuevas técnicas de tratamiento se ha convertido la radioterapia a dosis altas como el estándar de tratamiento para prácticamente todos los grupos de riesgo con tasas de morbilidad tardía aceptable y con tasas de control local adecuadas. El concepto de hipofraccionamiento surge con la necesidad de incrementar la dosis lo cual es un factor para mejorar el control local en relación directa a la radiobiología del Cáncer de próstata (CP), sin incrementar el tiempo de tratamiento en las salas de radioterapia, sobre todo en centros con escasos equipos de tratamiento en relación al número de pacientes sin aumentar el riesgo de efectos secundarios adversos a largo plazo. Actualmente existen datos contundentes sobre este principio y ya con tiempo de seguimiento que demostró la eficacia en cuanto a control local y tasas de morbilidad tardía aceptable. Tomando en cuenta los resultados del presente estudio como enmienda al trabajo de tesis anterior, el problema actual es saber si los resultados obtenidos a 6 meses de seguimiento se mantienen a más de dos años de haber concluido el tratamiento este mismo grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe diferencia en la morbilidad tardía a nivel genitourinario y gastrointestinal en el tratamiento de radioterapia con fraccionamiento estándar y el de radioterapia con esquema hipofraccionado para el manejo de pacientes con Cáncer de Próstata de riesgo intermedio y alto a más de dos años de completar tratamiento?

HIPOTESIS

En relación al diseño metodológico de esta revisión retrospectiva puede no ser necesaria una hipótesis.

JUSTIFICACION

El Cáncer de próstata (CP) es reconocido como el tumor maligno más frecuente en hombres mayores de 50 años y ha incrementado su incidencia durante las últimas décadas, convirtiéndose como una de las neoplasias de mayor impacto en la sociedad moderna, con tasas importantes de prevalencia y morbimortalidad entre los hombres de edad avanzada. La radioterapia se ha convertido en una herramienta fundamental para el tratamiento de ésta neoplasia, sin embargo el hecho de incrementar la dosis se traduce en un mayor tiempo de uso del acelerador lineal por paciente, lo que en países con número de aceleradores lineales limitado como el nuestro, se traduce en un mayor tiempo de espera para el inicio de tratamiento, por lo que el esquema hipofraccionado puede convertirse en un método de tratamiento eficaz, seguro y que permita tener una mayor cobertura de pacientes, disminuyendo el tiempo de espera para asignación de turnos en salas de radioterapia del país. El presente estudio demostró buena tolerancia al tratamiento y tasas de morbilidad a 6 meses adecuadas, sin embargo, todos los estudios que evaluaron la seguridad de este esquema presentó resultados por lo menos a 2 años de seguimiento, por lo que es imperativo un mayor seguimiento para determinar el beneficio a largo plazo. De mantenerse este resultado en la misma población, los datos obtenidos de la presente revisión retrospectiva permitirán asentar las bases para ensayos clínicos futuros en nuestra institución.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Describir si existen diferencias en términos de morbilidad tardía de un tratamiento con radioterapia con esquema hipofraccionado y radioterapia con fraccionamiento estándar en pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata tratados en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI de Enero de 2008 a Noviembre de 2010 , estratificados como riesgo intermedio y alto a más de dos años de seguimiento.

SECUNDARIO

Determinar la sobrevida libre de falla bioquímica de los dos grupos de tratamiento a más de dos años de seguimiento.

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y comparativo.

PERIODO DE EJECUCION

Se revisarán los expedientes de los pacientes atendidos en este hospital de periodo comprendido Del 15 de enero del 2008 al 15 de noviembre del 2010 para actualizar el estado de morbilidad tardía a nivel gastrointestinal y genitourinario.

UNIVERSO

Pacientes tratados a partir del 15 de Enero de 2008 al 15 de Noviembre del 2010, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI referidos al servicio de radio oncología con el diagnóstico de Cáncer de Próstata (CP) de riesgo intermedio y alto del trabajo de tesis anterior ³¹.

MUESTRA

Todos los pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Próstata categorizados como de riesgo intermedio y alto que fueron incluidos en el trabajo de tesis referido anteriormente.

ELEGIBILIDAD

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los pacientes tratados bajo el protocolo anterior:
 - Pacientes mayores de 18 años.
 - Diagnóstico por biopsia de adenocarcinoma de próstata con criterios de riesgo intermedio y alto con reporte de puntuación de Gleason.
 - Etapas clínicas T1-T4.
 - Que cuenten con valor de APE previo a inicio tratamiento con radioterapia.
 - Estado funcional con escala ECOG 0-2 o Karnofsky mayor del 70%.
 - Haber recibido tratamiento con radioterapia al menos 6 meses previos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Los referidos en el trabajo previo (Anexo).

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Se eliminarán del análisis a todos los pacientes de los cuales no se tenga la información necesaria asentada en el expediente clínico para el análisis de morbilidad tardía.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Modalidad de tratamiento con radioterapia para Cáncer de próstata (CP) localizado de riesgo intermedio y alto etapas T1-T4:

- Esquema de radioterapia con fraccionamiento convencional.
- Esquema de radioterapia con esquema hipofraccionado.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Nombre: Radioterapia con fraccionamiento convencional.

Conceptual: Tratamiento con dosis por fracción de 1.8 – 2 Gy.

Operativa: Tratamiento con 41 fracciones de 1.8Gy para pacientes con Cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

Tipo: Cualitativa binominal

Escala de medición: Recibió tratamiento si o no.

Nombre: Radioterapia con esquema hipofraccionado.

Conceptual: Tratamiento con dosis por fracción mayor a 2Gy.

Operativa: Tratamiento de 25 fracciones de 2.63Gy para pacientes con Cáncer de Próstata de riesgo intermedio y alto.

Tipo: Cualitativa binominal.

Escala de medición: Recibió tratamiento si o no.

VARIABLES DEPENDIENTES

Nombre.- Morbilidad Tardía. Gastrointestinal y genitourinaria.

Conceptual.- Efectos adversos causados por el tratamiento a nivel gastrointestinal y genitourinario después de 2 años completarlo.

Operativa.- Se registrará la Morbilidad descrita en grados acorde a la tabla de la Radiation Therapy Group RTOG en el expediente clínico. (Anexo2).

Tipo.- Nominal categórica.

Escala de medición.- Grado 0-5.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizará una búsqueda en el archivo clínico del HO de CMN Siglo XXI de los pacientes tratados bajo el protocolo de tesis anterior. Se capturarán los datos obtenidos en la hoja correspondiente y se llevará a cabo la actualización de la morbilidad presentada hasta el momento en base a la escala de la RTOG presentada en el anexo correspondiente (CUADRO 3).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra incluye todos los pacientes tratados previamente durante el periodo comprendido tratados en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI de enero de 2008 a noviembre de 2010, estratificados como riesgo intermedio y alto.

ANALISIS ESTADISTICO

La estadística descriptiva será acorde al tipo de variables, calculándose frecuencias simples, proporciones, así como de dispersión. En caso de no tener distribución normal se utilizará mediana, rango y cuartiles para describir los datos. Se utilizarán tablas y gráficos para presentar los datos.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

Debido a que el estudio es de tipo retrospectivo, no se requiere de consentimiento informado, sin embargo, se incluye en el apartado correspondiente el consentimiento informado del protocolo original.

Todos los pacientes incluidos en este protocolo firmaron una carta de consentimiento informado cuando se llevó a cabo el estudio. **(CUADRO 4)**.

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud y así como a la declaración de Helsinky, con modificación en el congreso de Tokyo, Japón en 1983.

En ningún momento habrá remuneración económica para los pacientes, para el investigador o los tutores por parte de compañías farmacéuticas o de equipos de radioterapia.

Los pacientes que serán analizados en el presente estudio, son retomados de la valoración y seguimiento de las fases iniciales del reporte anterior, por lo que no se modificarán, ni aplicarán nuevos procedimientos a los ya establecidos.

La obtención de la información se realizó haciendo una revisión del expediente clínico de cada paciente.

Con el objetivo de facilitar la evaluación del presente estudio, se incluye en un anexo el diseño metodológico del protocolo original del cual se desprende esta revisión retrospectiva. (ANEXO1.1).

RECURSOS

Recursos humanos:

Médico investigador, personal de archivo clínico y del archivo del servicio de radioterapia.

Recursos materiales:

Se utilizarán tanto el expediente electrónico, físico, expediente del plan de radioterapia, computadoras y hojas de registro de datos.

RESULTADOS

Se revisaron 190 expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata tratados en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI, durante el periodo comprendido de abril de 2008 hasta diciembre de 2010, alcanzando 190 pacientes, de los cuales 74 fueron analizados en el trabajo de tesis anterior. De los 190 pacientes se incluyeron en el análisis 173, debido a que 17 pacientes perdieron seguimiento en esta unidad (9.8%). De los 173 pacientes incluidos en el análisis 80 (46.2%) correspondieron al grupo de fraccionamiento convencional y 93 (53.8%) para el grupo de hipofraccionamiento, con una mediana de edad de 68 años con rango de 49 y 87 años para la población general y una media de seguimiento de 61 meses. Para el grupo de riesgo intermedio se encontraron a 12 pacientes (15%) para el grupo de fraccionamiento convencional y 16 (17.2%) para el grupo hipofraccionado y para el grupo de alto riesgo a 68 pacientes (85%) y 77 pacientes (82.8%) respectivamente. La escala de Gleason se encontró cifras menores a 7 en un 36.3% para fraccionamiento convencional y 35.5% para el grupo de hipofraccionamiento, igual a 7 a 33.8% y 37.6% respectivamente., Las cifras de antígeno prostático se agruparon en menor a 10 ng/mL siendo 36.3% para el grupo convencional y 31.2% el grupo de hipofraccionado, de 11 a 20 ng/mL 33.8% 33.3%; y finalmente mayor a 21 ng/mL 30% y 35.5% respectivamente. Se encontraron a 109 pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 de los cuales 49 (61.3%) corresponden al grupo de fraccionamiento convencional y 60 (64.5%) al grupo de hipofraccionamiento. Así mismo se encontraron 103 pacientes hipertensos, 56 (70%) y 47 (50.5%) respectivamente.

Las principales etapas clínicas fueron la etapa T2 y T3 para ambos grupos siendo para el grupo de fraccionamiento convencional 24 pacientes (30%) y 23 pacientes (24.7%) para el grupo hipofraccionado para T2 y para la etapa T3, se encontraron a 42 pacientes (52.5%) y 53 pacientes (57%) respectivamente.

El promedio de duración de bloqueo androgénico fue de 21 meses para el grupo de fraccionamiento convencional y de 19.6 meses para el grupo hipofraccionado. No se encontraron diferencias en cuanto a la duración del tiempo de bloqueo neoadyuvante y adyuvante entre ambos grupos.

En el seguimiento se encontró que 11 pacientes del grupo de fraccionamiento convencional presentaron morbilidad tardía rectal, de los cuales 7(4%) fue grado 1 de la RTOG, 4 (2.3%) grado 2, en este grupo de pacientes no se presentó morbilidad grado mientras que para el grupo de hipofraccionamiento 15 pacientes presentaron morbilidad, de los cuales 6(3.5%) grado 1, 6 (3.5%) grado 2 y 3 pacientes grado 3 (1.7%), al comparar ambos grupo de tratamiento no se alcanzó una significancia estadística. En el caso de morbilidad a nivel genitourinario tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con 6 pacientes con morbilidad genitourinaria, para el brazo de fraccionamiento convencional, 5(2.9%) grado 1 y 1(0.6%) grado 3 de la RTOG, mientras que para el brazo de hipofraccionamiento grado 1, 4 (2.3%) grado 2 y 2 (1.2%) grado 3.

Finalmente se evaluó la falla bioquímica mediante el empleo de la definición de Phoenix (Nadir +2), encontrando un total de 12 fallas entre ambos grupos, para el grupo de fraccionamiento convencional un total de 7 fallas (8.7 %) y 5 (5.4 %) para el grupo de hipofraccionamiento, con una mediana de seguimiento de 61 meses, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.36$). Así la sobrevida libre de falla bioquímica fue de 94% para el grupo de hipofraccionamiento y de 91% para fraccionamiento convencional. ($p=0.22$).

VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL n= 80 (46.2%)	GRUPO DE TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO n=93 (53.8%)	Valor de <i>p</i>
EDAD (AÑOS)	67 (49-81)	67 (49-87)	0.552
ETAPA CLINICA			
T1	2 (2.5%)	3 (3.2%)	0.879
T2	24 (30%)	23 (24.7%)	
T3	42 (52.5%)	53 (57%)	
T4	12 (15%)	14(15%)	
GRUPO DE RIESGO			
Riesgo Intermedio	12 (15%)	16 (17.2%)	0.836
Riesgo Alto	68 (85%)	77 (82.8%)	
ESCALA DE GLEASON			
MENOR 7	29(36.3%)	33 (35.5%)	0.84
IGUAL A 7	27 (33.8%)	35 (37.6%)	
MAYOR A 7	24 (30%)	25 (26.9%)	
ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO			
MENOR 10 ng/mL	29 (36.3%)	29 (31.2%)	0.72
11 A 20 ng/mL	27 (33.8%)	31 (33.3%)	
MAYOR A 21 ng/mL	24 (30%)	33 (35.5%)	
COMORBILIDADES			
DM2	49 (61.3%)	60 (64.5%)	0.386
HAS	56 (70%)	47 (50.5%)	0.013
DURACION DE BLOQUEO ANDROGENICO (BAT)			
NEOADYUVANTE (MESES)	4.9 (0-11)	4.4 (0-12)	0.331
ADYUVANTE (MESES)	16 (0-43)	15.2 (0-33)	1.000
TOTAL (MESES)	21.1 (0-50)	19.6 (0-36)	0.978
FALLA BIOQUIMICA			
Con falla	7 (8.7%)	5 (5.4%)	0.47
Sin falla	73 (91.3%)	88 (94.6%)	
TIEMPO DE SEGUIMIENTO			
MESES	59 (26-101)	62 (24-103)	0.051

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES ANALIZADOS

TABLA 2. MORBILIDAD GASTROINTESTINAL (RECTAL) TARDIA

MORBILIDAD RTOG	FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	HIPOFRACCIONAMIENTO	P
RTOG 0	69 (39.9%)	78 (45.1%)	0.381
RTOG 1	7 (4%)	6 (3.5%)	
RTOG 2	4 (2.3%)	6 (3.5%)	
RTOG 3	0 (0%)	3 (1.7%)	
TOTAL	80 (46.2%)	93 (53.8%)	173 (100%)

GRAFICA 1. MORBILIDAD GASTROINTESTINAL (RECTAL) TARDIA

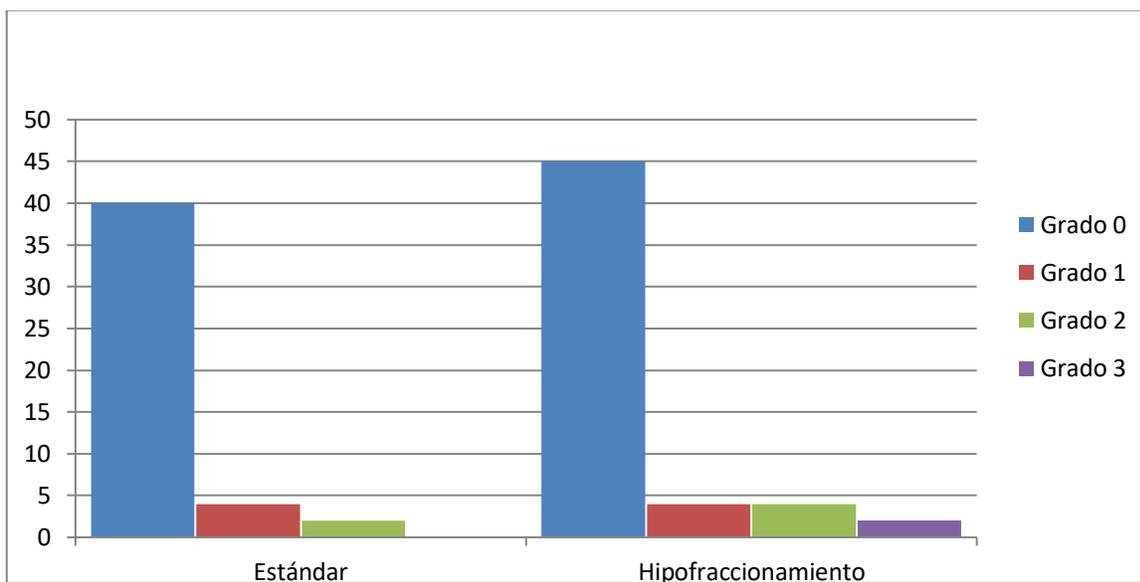
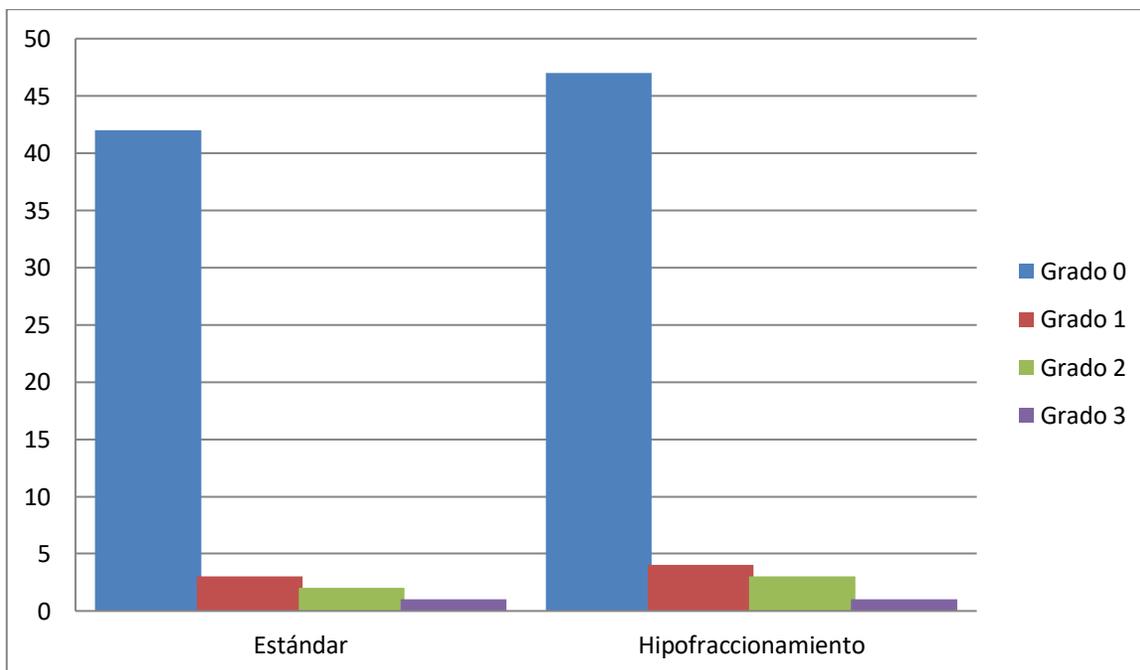


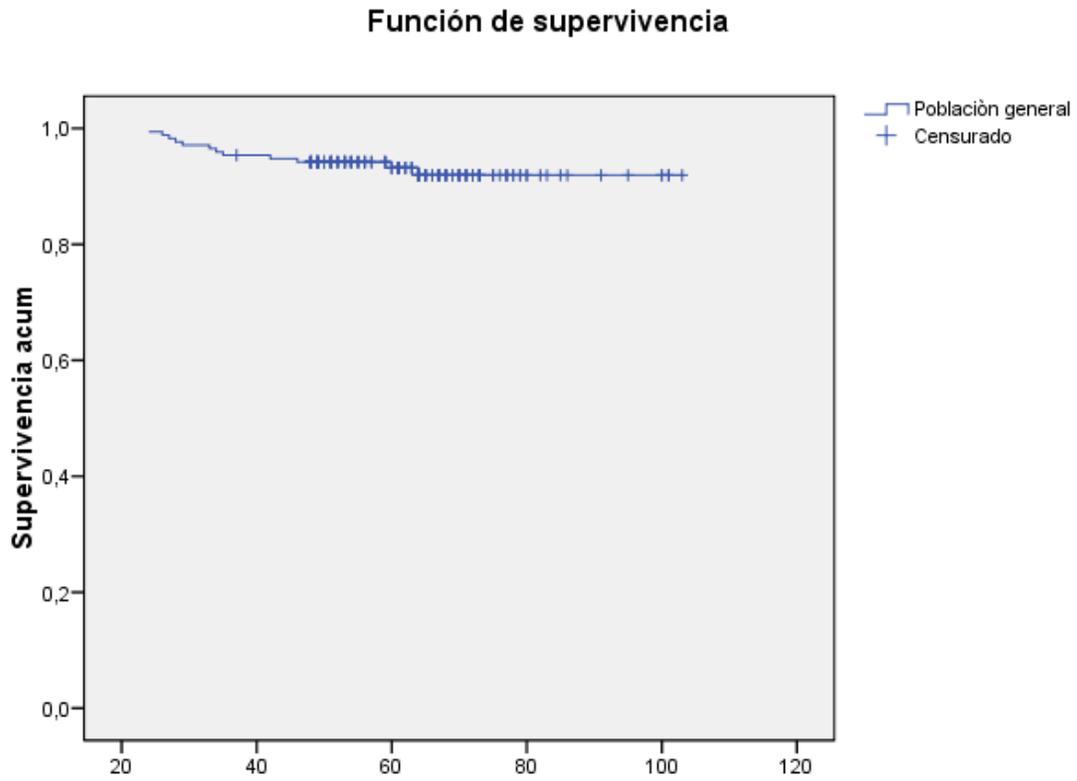
TABLA 3. MORBILIDAD GENITOURINARIA TARDIA

MORBILIDAD RTOG	FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	HIPOFRACCIONAMIENTO	P
RTOG 0	74 (42.8%)	80 (46.2%)	0.267
RTOG 1	5 (2.9%)	7 (4.0%)	
RTOG 2	0 (0%)	4 (2.3%)	
RTOG 3	1 (0.6%)	2 (1.2%)	
TOTAL	80 (46.2%)	93 (53.8%)	173 (100%)

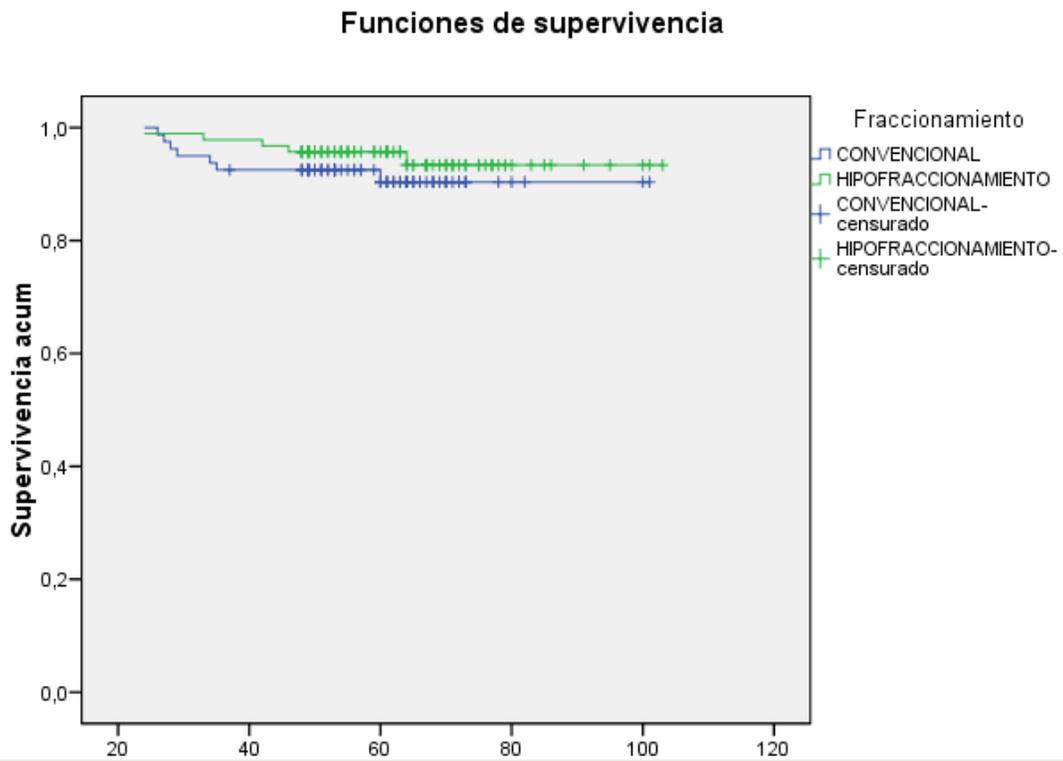
GRAFICA 2. MORBILIDAD GENITOURINARIA TARDIA



GRAFICA 3. SOBREVIDA LIBRE DE FALLA BIOQUIMICA GLOBAL GENERAL



GRAFICA 4. SOBREVIDA LIBRE DE FALLA BIOQUIMICA POR GRUPOS DE TRATAMIENTO



DISCUSION

En años recientes, se han publicado numerosos estudios con el propósito de investigar los pronósticos y los perfiles de toxicidad presentados en los esquemas de hipofraccionamiento. Avances en la tecnología con radioterapia, han permitido incrementar la precisión en la planeación del tratamiento, así como también ha permitido asegurar el escalamiento de dosis disminuyendo la morbilidad relacionada a tratamiento. Con el paso del tiempo, los avances en el entendimiento de la radiobiología mejoraron considerablemente el índice terapéutico, al eliminar preferentemente a las células malignas sobre las células sanas.⁴¹

El escalamiento de dosis se ha establecido como el estándar de manejo con radioterapia en Cáncer de próstata (CaP). Esta neoplasia tiene un factor de crecimiento lento así como un tiempo de doblaje largo; éstas atribuciones son más típicas en órganos sanos expuestos a la radiación y son denominados como “respondedores tardíos”, caracterizados por tener un α/β bajo, estableciendo así de 1.5 Gy para la próstata, 3 Gy para los tejidos circundantes a la próstata y de 5 Gy para el recto, siendo así, hipotéticamente un α/β bajo, indica una mayor radiosensibilidad a altas dosis por fracción, sugiriendo un beneficio terapéutico adicional al escalamiento de dosis con perfiles de toxicidad adecuados.⁴²

En la presente revisión retrospectiva se evaluó la morbilidad tardía grado 2 a nivel rectal y genitourinario, encontrando un 2.3% para fraccionamiento estándar y 3.5% para hipofraccionamiento sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, Pollack et al⁴² encontró con una mediana de seguimiento de 98.4 meses, una tasa de morbilidad tardía para el grupo de fraccionamiento convencional de 12.5% y de 18.1% para hipofraccionamiento, utilizando la misma dosis por fracción que el presente estudio (2.7Gy por fracción), 3 pacientes en la presente revisión presentaron morbilidad grado 3 de la RTOG (por sus siglas en inglés), que al igual sin alcanzar significancia estadística, 2 requirieron aplicación de gas argón en una ocasión por rectorragia y uno con requerimientos transfusionales secundarios, y a nivel genitourinario encontró grado 2 del 13.4% para el brazo de fraccionamiento convencional y 21.5% para el de hipofraccionamiento, cifra considerablemente mayor a lo observado en la presente revisión que tan sólo fue del 2.3% para el hipofraccionado grado 2 y de 1.2% grado 3. El principal factor que explica la tasa considerablemente menor de morbilidad tardía observada en nuestro estudio es el tiempo de seguimiento, ya que en nuestro estudio fue de 60 meses como media, mientras que en el estudio de Pollack y cols fue de 98.4 meses, y en dicho estudio más de la mitad de los pacientes que presentaron morbilidad se presentaron posterior a los 66 meses del seguimiento, por lo que el poco tiempo de seguimiento de nuestra población hace que se analicen con medida dichos resultados.

Kuban y cols³⁷ aleatorizaron 75.6 Gy en fraccionamiento convencional vs 72 Gy en 30 fracciones con fracciones de 2.4 Gy por fracción con una mediana de seguimiento de 102 meses, encontrando tasas de morbilidad tardía muy similares entre ambos grupos de estudio, en el brazo hipofraccionado, a nivel gastrointestinal, se encontró una tasa de 10% grado 2 y 2% para grado 3, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al brazo de fraccionamiento convencional, a nivel genitourinario, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de fraccionamiento, encontrando una tasa de morbilidad tardía grado 2 del 15% y de 0% grado 3, ambos resultados coinciden con nuestra revisión, con una tasa de morbilidad grado 3 aceptable.³⁷

Estudios recientes, establecen a la radioterapia de intensidad modulada, IMRT (Por sus siglas en inglés) como el estándar de tratamiento para el tratamiento del Cáncer de Próstata, y se ha establecido tasas de toxicidad que oscilan entre el 2 y el 9% a nivel rectal y del 3 al 10 % a nivel genitourinario >G2 de la RTOG^{40, 41}, cifras similares a las presentadas en la presente revisión.

La sobrevida libre de falla bioquímica utilizando la definición de Phoenix (Nadir +2) se encontró igual para ambos grupos de tratamiento con una mediana de seguimiento de 60 meses con un rango de 24 a 103 meses. Diversos estudios han estudiado este cuestionamiento bajo el argumento de que el Cáncer de Próstata es particularmente sensible a los cambios de la dosis por fracción por su a/b bajo (<2Gy), lo cual, en relación al a/b de los tejidos sanos circundantes (3 Gy), permitiendo incrementar su rango terapéutico y disminuir al máximo la toxicidad. Pollack et al⁴² reportó en su estudio aleatorizado tasas de sobrevida global a 5 años de 21.4% para el grupo de fraccionamiento convencional y de 23.3% para el brazo de pacientes sometidos a hipofraccionamiento utilizando también la definición de falla bioquímica de Phoenix. Así, para éste grupo de pacientes, el tamaño de fracción utilizado en el presente estudio no parece demostrar diferencias en cuanto a pronóstico bioquímico. Paralelamente el grupo italiano dirigido por Arcangeli et al⁴¹, publicó en su estudio fase 3 aleatorizado en donde se incluyeron pacientes con Cáncer de Próstata de alto riesgo, aleatorizándolos a recibir tratamiento con esquema hipofraccionado a dosis de 60 Gy en 20 fracciones vs fraccionamiento convencional de 80 Gy en 40 fracciones, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los perfiles de toxicidad, sin embargo, encontró una mejora en la sobrevida libre de falla bioquímica a 3 años de 87 % Vs 76% a favor del brazo hipofraccionado con una $p=0.035$, convirtiéndose en uno de los primeros estudios que demostró no sólo no inferioridad, sino que un incremento en cuanto al pronóstico bioquímico a favor de incrementar la dosis por fracción sin traducirse en un incremento en la toxicidad significativo. Diversos estudios están en la actualidad explorando este cuestionamiento. Es importante hacer notar, que el seguimiento en este estudio permite observar excelentes tasas de Sobrevida libre de falla bioquímica en ambos grupos, sin embargo tras 5 años, es prematuro establecer resultados definitivos aun, y es sin duda imperante, establecer si éste resultado bioquímico se traducirá en mejores resultados clínicos a largo plazo y evidentemente se requiere un estudio adicional prospectivo que confirme dichos resultados.

CONCLUSIONES

1.- No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de morbilidad tardía genitourinaria y gastrointestinal en los pacientes con Cáncer de Próstata de la presente revisión con ambos esquemas de tratamiento con radioterapia; fraccionamiento estándar vs esquema hipofraccionado.

2.- La Sobrevida libre de falla bioquímica a 5 años fue de 94% para el grupo de hipofraccionamiento y de 91% para fraccionamiento convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. Ochoa C. et al. Guía de práctica clínica basada en evidencia en pacientes con Cáncer de Próstata. *Gac Mex de Oncol* . 2013;12 (Supl. 2) :1-2.
2. Jimènez M, et al. Oncoguía: Càncer de Pròstata. 2011;6:13-18.
3. Secretaria de Salud. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. México2008.
4. Organización Mundial de la Salud. International Agency for Research.. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalenceand disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. Junio 2011.
6. Secretaría de Salud. . Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cáncer 2003. Mortalidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003.
7. Gokhan O. et al Chap 8. Genitourinary System Cancers In: *Basic Radiation Oncology*, 2010. Springer- Verlag Berlin Heidelberg.
8. Jimenez R, et al. Guía de práctica clínica basada en evidencia en pacientes con Cáncer de Próstata. *Gac. Mex Oncol*. 2013;12 (Supl. 2). 7-8.
9. Hsing A. et al, International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;(85):60–67.
10. Whittemore A. et al. Prostate cáncer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Nat Cancer Inst* 1995;(87):652–661.
11. Giovannucci E., et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 1993;(85):1571–1579.
12. Zelefsky M, et al. Chap 62: Low-Risk Prostate Cancer In: *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins.
13. Jabbari S, et al. Chap 26. Prostate Cancer In: Hansen, E. et al. *Handbook of Evidence – Based Radiation Oncology*. 2nd Edition. 2010. Springer Science Business Media.
14. Dirix P. et al. The role of whole pelvis radiotherapy in locally advanced prostate cáncer. *Radiotherapy and Oncology* 2009 (79), 1-14.
15. Bin S. et al. Chap 19: Prostate Cancer In: *Decision Making In Radiation Oncology*, Vol 2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011;pp: 568.
16. Hans T.et al, Chap 63: Intermediate_ and high-Risk Prostate Cancer In: *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*,5th Edition.2008 Lippincott Williams & Wilkins.
17. Nelson W. et al. Chap 88: Prostate Cancer In: *Abeloff's Clinical Oncology*, 4th Ed.2008. Churchill Livingstone.
18. Michalski J. et al. Chap 51 In: *Clinical Radiation Oncology*. :3th Ed 2013. Elsevier-Saunders.
19. Koper J. et al . The 2005 International Society of Urological pathology (ISUP). Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2205 (29):1228-1242.

20. Jabbari S, et al. Chap 26. Prostate Cancer In: Hansen, E. et al. Handbook of Evidence – Based Radiation Oncology. 2nd Edition. 2010. Springer Science Business Media.
21. D'amico A. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cancer. JAMA 1998;(280):969-977.
22. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice, guidelines in oncology: Prostate Cancer. v.1.2014. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
23. Huggins C, et al. . Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Can Res 1941;1: 293
24. Lee A, et al. Radiation Therapy Combined With Hormone Therapy for Prostate Cancer. Semin Radiat Oncol 2006. (16):20-28.
25. Souhami L. et al. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: A secondary analysis of RTOG 85-31. Journal of Clinical Oncology. 2009 (27) no.13 2137-2143
26. Miljenko V. et al, Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J. Radiation Oncology Biol Phys. 2001. (50), No. 5, 1243-1252.
27. Hanks G. et al. Dose escalation with 3D conformal treatment:5- year outcomes, treatment optimization, and future directions. Int J. Radiation Oncology Biol Phys. 1998. (41):501-510.
28. Zelefsky M. et al. Changing trends in national practice for external beam radiotherapy for clinical localized prostate cancer: 1999 patterns of care survey for prostate cancer. Int J. Radiation Oncology Biol Phys. 2004.(59), 4, 1053-1061
29. Miles E. Hypofractionation for Prostate Cancer: A Critical Review. Sem Rad Oncol 2007; 18(1): 41-47.
30. Ritter M. et al. Rationale Conduct, and outcome using Hypofractionated Radiotherapy in Prostate cancer. Int J. Radiat Oncol Biol Phys 2009, (75): 580-581,
31. Ceja F. Estudio Prospectivo Aleatorizado con Radioterapia con Hipofraccionamiento vs Radioterapia con Fraccionamiento Estandar en Pacientes con Cancer de Prostata T1 – T4 de Riesgo Intermedio y Riesgo Alto. Análisis de Tolerancia y Morbilidad Tardía. Tesis Para Titulación de Médico Radio-Oncólogo. Facultad de Medicina, UNAM. 2011.
32. Lukka H, et al: Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2005 ; (23):6132-6138, 2005
33. Yeoh E. et al: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; (81):1271-1278.
34. Arcangeli G, et al: A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; (78):11-18.
35. Arcangeli S, et al: Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; (84):1172-1178.

36. Pollack A, et al: Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:S1, (abstract)
37. Kuban D., et al: Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; (78):S58-S59.
38. Dearnaley D, et al: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; (13):43-54.
39. Lee et al: A Phase III Randomized Study of Hypofractionated 3DCRT/IMRT versus Conventionally Fractionated 3DCRT/IMRT in Patients Treated for Favorable-Risk Prostate Cancer. Estudio en curso: Disponible en: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0415>
40. Cabrera A. et al. Hypofractionation for Clinically Localized Prostate Cancer. *Seminars of Radiation Oncology* 2012; (23): 191-197.
41. Arcangeli S. Et al: Hypofractionated radiotherapy for organ-confined prostate cancer: is less more?. *Nature Reviews Urology* 2016;(1) 1-9.
42. Pollack A. et al. Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer . *Journal Of Clinical Oncology* 2013; (31):3860 -3868.

ANEXO 1

CUADRO 1. TNM PROSTATA AJCC 7ª Ed 2010¹²

Tumor primario T	
Tx	Tumor primario no evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente inaparente por clínica o estudios de imagen
T1a	Tumor como hallazgo incidental en menos de 5% de tejido reseado.
T1b	Tumor como hallazgo incidental en mas de 5% de tejido reseado.
T1c	Tumor identificado en biopsia (Realizada por elevación de APE)
T2	Tumor confinado a la próstata.
T2a	Tumor que afecta 50% o menos de un lóbulo.
T2b	Tumor que afecta mas de 50% de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
T2c	Tumor que afecta ambos lóbulos.
T3	Tumor que excede la cápsula prostática.
T3a	Tumor con extensión extracapsular (uni o bilateral).
T3b	Tumor que invade la vesícula seminal (uni o bilateral)
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes a parte de las vesículas seminales; esfínter externo, vejiga, recto, músculos elevadores, pared pélvica.
Ganglios linfáticos regionales N	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluados.
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
Metástasis a distancia M	
Mx	Metástasis a distancia no evaluadas
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis ganglionar no regional.
M1b	Ósea
M1c	Otro sitio sin afección ósea.

CUADRO 2.- ESCALA DE GLEASON ¹⁶

- Gleason 2 – 4: CP de poca agresividad, crecimiento lento.
- Gleason 5 – 7: CP de agresividad intermedia.
- Gleason 8 – 10: CP de alta agresividad y mal pronóstico.

CUADRO 3. ESCALAS DE TOXICIDAD TARDIA POR RTOG/EORTC .¹⁵

Órgano	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Vejiga	Ninguno	Atrofia epitelial leve, telangiectasias pequeñas, hematuria microstópica	Frecuencia urinaria moderada, telangiectasias, Hematuria macroscópica intermitente	Frecuencia urinaria severa con disuria, hematuria frecuente, reducción de la capacidad vesical (<150cc)	Necrosis, disminución de la capacidad vesical (<100cc) Cistitis hemorrágica severa

Órgano	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
Recto	Ninguno	Diarrea leve, cólico leve, 5 evacuaciones al día, descarga o sangrado rectal leve	Diarrea y cólico moderados, >5 evacuaciones al día, descarga rectal excesiva o sangrado intermitente	Obstrucción o sangrado que requieren cirugía	Necrosis, perforación, fístula

CUADRO 4. DEFINICION DE GRUPOS DE RIESGO Y ESTRATIFICACION PRONOSTICA. ^{10, 15}

NCCN		D'amico		PRONOSTICO
GRUPO DE RIESGO	CRITERIO	GRUPO DE RIESGO	CRITERIO	SLFb/ SCE 5-10^a.
MUY BAJO	T1a, Gleason <6, APE <10ng 7mL, <3 cilindros de biopsia positivos, <50% de tumor por cilindro y densidad de APE < 0.15ng/mL	NO APLICA	-	-
BAJO	T1-T2a, Gleason <6 y APE <10 ng/mL	BAJO	T1-T2a, Gleason <6 y APE < 10 ng/mL.	80-90%/>95%
INTERMEDIO	T2b-T2c, Gleason 7 y APE DE 10-20 ng/mL	INTERMEDIO	T2b, Gleason 7 y APE de 10-20 ng/mL	70-85%/75-90%
ALTO	T3a, Gleason 8-10 y APE >20 ng/mL.	ALTO	T3a, Gleason 8-10 y APE >20 ng/mL.	30-60%/60-80%
MUY ALTO	T3b-T4, Patrón primario de Gleason 5, > de 4 cilindros con Gleason de 8-10.	NO APLICA	-	-

SLFb: Sobrevida Libre de Falla Bioquímica, SCE: Sobrevida Cáncer Específica.

ANEXO 2

GRÁFICAS DE POBLACIÓN

