

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**DEPARTAMENTO DE RADIO ONCOLOGÍA**



**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE**  
**SUBESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGIA**

**“ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO DE RADIOTERAPIA**  
**HIPOFRACCIONADA VS RADIOTERAPIA CON FRACCIONAMIENTO**  
**ESTÁNDAR EN CÁNCER DE PRÓSTATA T1-T4 RIESGO INTERMEDIO Y**  
**ALTO. ANÁLISIS DE TOLERANCIA Y MORBILIDAD TARDIA”**

**ALUMNO:**

DR. FRANCISCO JAVIER CEJA UTRERA

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE RADIO ONCOLOGÍA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**TUTOR:**

DRA. JUDITH HUERTA BAHENA

MEDICO ADSCRITO DE RADIO ONCOLOGÍA

TUTORA CLÍNICA.

DRA. HERLINDA BELLO VILLALOBOS

ASESORA DE ESTADISTICA Y METODOLOGIA

**COLABORADORES:**

PERSONAL MÉDICO DEL DEPARTAMENTO DE RADIO ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CMN S. XXI

PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE FÍSICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN S.  
XXI

PERSONAL TÉCNICO DEL DEPARTAMENTO DE RADIO ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CMN S. XXI

## TESIS TITULADA

*“ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA VS RADIOTERAPIA CON FRACCIONAMIENTO ESTÁNDAR EN CÁNCER DE PRÓSTATA T1-T4 RIESGO INTERMEDIO Y ALTO. ANÁLISIS DE TOLERANCIA Y MORBILIDAD TARDIA”*

-----  
DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SXXI, IMSS

-----  
DR. ANGEL LUIS CALVA ESPINOZA  
JEFE DE SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SXXI, IMSS

-----  
DR. JORGE ANSELMO VAZQUEZ DELGADO  
TITULAR DEL CURSO DE RADIO-ONCOLOGIA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SXXI, IMSS

-----  
DRA. JUDITH HUERTA BAHENA  
ASESORA CLINICA Y METODOLOGICA  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SXXI, IMSS

-----  
DRA. HERLINDA BELLO VILLALOBOS  
ASESORA ESTADISTACA Y METODOLOGIA  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMNSXXI

-----  
DR. FRANCISCO JAVIER CEJA UTRERA  
RESIDENTE DE RADIO-ONCOLOGIA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SXXI, IMSS

## INDICE

1.- ANTECEDENTES	4
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
3.- JUSTIFICACION	23
4.- PREGUNTA	23
5.- HIPÓTESIS	23
6.- OBJETIVOS	24
7.- MATERIAL Y MÉTODO	25
8.- TIPO DE ESTUDIO	25
9.- ELEGIBILIDAD	25
10.- VARIABLES	26
11.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	29
12.- TAMAÑO DE MUESTRA	31
13.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
14.- FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	31
15.- RESULTADOS	34
16.- DISCUSIÓN	55
17.- BIBLIOGRAFÍA	60
18.- ANEXOS	66

## **ANTECEDENTES**

El cáncer de próstata es un importante problema de salud que provoca un debate considerable entre los diversos segmentos de la profesión de atención de la salud, es una enfermedad clínicamente heterogénea con diferentes grupos de pacientes con evolución clínica diversa, lo cual crea un panorama de decisiones terapéuticas complejas con diversos factores a considerar <sup>(1)</sup>.

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

El cáncer de próstata es la neoplasia visceral más frecuente en hombres en USA representando el 33% de los cánceres no dermatológicos, con una incidencia de 140 a 180 casos por 100,000 habitantes para un total de 234,500 casos y 27,400 muertes en el 2006 <sup>(1,2)</sup>. Según la OMS en el 2002 la incidencia del cáncer de próstata en México era de 23 casos por 100,000 habitantes y su tasa de mortalidad era de 7 casos por 100,000 habitantes <sup>(1)</sup>. Según el registro histopatológico de neoplasias (RHNNM) en el 2001 se reportó una incidencia del 20% con 4,030 muertes, siendo el responsable del mayor número de defunciones por cáncer en hombres <sup>(5)</sup>.

### **HISTOPATOLOGIA.**

El 95% de los tumores malignos de la próstata se originan en las células secretoras luminales, epitelio ductal acinar y proximal. Estas producen PSA y expresan receptores de andrógenos. Noventa y cinco por ciento de los cánceres de próstata son adenocarcinomas <sup>(1)</sup>. Los tumores malignos de la próstata tienen una naturaleza multifocal y heterogénea, conteniendo la

mayoría tumores de diversos grados acomodados de forma heterogénea e impredecible.

## DIAGNOSTICO.

**SIGNOS Y SÍNTOMAS:** Pacientes con tumores en etapa temprana son prácticamente asintomáticos. Pacientes con tumores en la zona transicional presentan síntomas obstructivos conocidos como prostatismo: urgencia urinaria, nicturia, disuria e incontinencia <sup>(3)</sup>. Los sitios más comunes de metástasis son huesos de la pelvis, axiales y segmentos proximales de huesos apendiculares <sup>(3)</sup>. La afectación de ganglios pélvicos o para-aórticos es asintomática <sup>(3)</sup>.

**ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA):** Fue introducido a finales de los años 80's y se sugiere realizar tamiz en pacientes con crecimiento prostático, historia familiar de cáncer de próstata, elevación del PSA y pacientes con síntomas urológicos <sup>(1, 3)</sup>. Para diagnóstico de cáncer de próstata se considera un valor de corte  $> 4$  ng/mL, con lo que se pueden detectar un 70% de casos de cáncer de próstata, sin embargo no existe un valor mínimo seguro y hasta un 15% de pacientes con PSA  $< 4.0$  ng/mL pueden tener cáncer de próstata <sup>(1)</sup>.

La velocidad del PSA puede incrementar la sensibilidad, utilizando al menos 3 valores de PSA en un tiempo mayor de 18 meses <sup>(1)</sup>. Un incremento de PSA de 0.75 ng/mL al año se asocia a riesgo de cáncer de próstata. Además un 25% de PSA libre como valor de corte detecta un 95% de casos de cáncer de próstata <sup>(1)</sup>.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA: Tiene poca utilidad para detectar cambios anatómicos intraprostáticos. Tampoco detecta extensión extraprostática. Su sensibilidad diagnóstica para el estado de ganglios en pelvis y abdomen es del 25%. Pacientes con PSA < 20 ng/mL se detectan adenopatías por TC en < 1%, por lo que es más útil en pacientes con PSA > 20 a 25 ng/mL <sup>(3)</sup>.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR: Se puede evaluar extensión extraprostática así como anatomía zonal, interna y vesículas seminales. Se puede utilizar de forma complementaria espectroscopia <sup>(3)</sup>.

GAMAGRAMA ÓSEO: Aproximadamente un 80% a 85% de pacientes con enfermedad metastásica tienen únicamente enfermedad ósea <sup>(3)</sup>. El riesgo de metástasis óseas se relaciona con valores de PSA. No se recomienda realizar gamagrama óseo con valores de PSA iniciales ≤ a 20 ng/mL <sup>(3)</sup>.

## FACTORES PRONÓSTICOS.

EXTENSIÓN EXTRA PROSTÁTICA (EEP): Es el crecimiento tumoral a través de la cápsula de la próstata hacia tejidos vecinos. Es importante en la selección de pacientes para tratamiento quirúrgico o para manejo con semillas radiactivas. Factores asociados a EEP son la etapa clínica, valor sérico del PSA previo a tratamiento, grado tumoral y densidad de microvasculatura en biopsia <sup>(3)</sup>.

INVASIÓN A VESÍCULAS SEMINALES (VSI): Característica patológica asociada a alto riesgo de recaída de la enfermedad <sup>(3)</sup>. Se asocia con etapa clínica tumoral, grado de la biopsia, porcentaje de cáncer en la biopsia y nivel sérico de PSA previo al tratamiento. Se han desarrollado normograma y una fórmula basada en las características descritas para predecir el riesgo de VSI:  $VSI = PSA +$



[(Gleson – 6) x 10]. Sin embargo Kattan y cols al intentar validar de forma independiente dichos modelos los consideraron deficientes para su aplicación clínica <sup>(3)</sup>.

INVOLUCRO DE GANGLIOS LINFÁTICOS (LNI): Se asocian a pobres resultados terapéuticos tras cirugía o radioterapia solas. Se asocian a etapa clínica, grado en biopsia y PSA sérico. Se desarrollo un normograma así como una fórmula: LNI (% de probabilidad de LNI) = [2/3 PSA + (Gleason – 6) x 10]. Sin embargo Kattan y cols tampoco pudieron validarlos de forma independiente <sup>(3)</sup>.

EDAD AL DIAGNÓSTICO: Pacientes menores de 60 años tienen mejor supervivencia específica al cáncer al ser manejados con vigilancia, que no se observa en pacientes tratados con cirugía o radioterapia <sup>(3)</sup>.

RAZA: En USA pacientes afroamericanos tienen peor pronóstico al ser la raza considerada como variable única <sup>(3)</sup>.

COMORBILIDADES: Las comorbilidades tienen una influencia en la supervivencia específica a cáncer de próstata <sup>(3)</sup>.

ETAPA TUMORAL: La supervivencia global y específica esta relacionadas a esta variable en series de pacientes tratados con radioterapia y manejo expectante. También tiene influencia en la probabilidad de control local, riesgo de recurrencia clínica, bioquímica y metastásica <sup>(3)</sup>.

MÁRGENES QUIRÚRGICOS: No existe un consenso sobre la importancia del estado de los márgenes, pero Paulson y Robertson describen una probabilidad del 60% de muerte por cáncer en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos <sup>(3)</sup>.

GRADO TUMORAL: Se ha identificado firmemente como un fuerte predictor de recurrencia de la enfermedad y mortalidad en pacientes con cáncer de próstata localizado <sup>(3)</sup>. Tumores pobremente diferenciados (Gleason mayor o igual de 7 ó Grado 4/5) tienen mayor riesgo de progresión metastásica y menor supervivencia global y específica de la enfermedad <sup>(3)</sup>.

PSA: Niveles séricos de PSA previos al tratamiento son predictores independientes muy importantes del desenlace terapéutico. La relación PSA y riesgo de recurrencia en pacientes tratados con radioterapia es: para un PSA  $\leq$  a 4.0 ng/ml un riesgo de recurrencia del 16%, para un PSA de 4.1 – 10 ng/ml un riesgo de 34%, para un PSA de 10.1 – 20 ng/ml un riesgo del 51%, para un PSA  $>$  20 ng/ml un riesgo del 89% <sup>(3)</sup>.

TIEMPO DE DUPLICACIÓN DEL PSA (PSADT): posterior al tratamiento puede predecir el desenlace clínico en pacientes con falla bioquímica tras radioterapia. Un PSADT prolongado, entre 12 a 14 meses tiende a correlacionarse con recurrencia local, mientras que un PSADT corto, entre 4 a 6 meses se observa en recurrencia metastásica <sup>(3)</sup>.

NADIR DE PSA (nPSA): Es el valor más bajo de PSA posterior a un tratamiento con radioterapia. Kuban y cols en 5000 pacientes tratados con radioterapia describen que un nadir progresivamente más bajo se asocia con mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad <sup>(3)</sup>.

## GRUPOS DE RIESGO.

Para poder estratificar supervivencia sin enfermedad así como para poder comparar resultados terapéuticos de diversos centros de investigación se han

creado diversos sistemas para agrupar a los pacientes en grupos de riesgo <sup>(2)</sup>. El más utilizado es el descrito por D'Amico y cols en 1998 de un análisis retrospectivo de 1872 pacientes tratados con prostatectomía radical, implantes o radioterapia <sup>(6)</sup>.

Riesgo Bajo: riesgo de falla bioquímica (PSA) < 25% a 5 años.

T1c – T2a, PSA ≤ 10 y Gleason ≤ 6.

Riesgo Intermedio: riesgo de falla bioquímica (PSA) de 25% a 50% a 5 años.

T2b ó PSA > 10 y ≤ 20 ó Gleason = 7.

Riesgo Alto: riesgo de falla bioquímica (PSA) > 50% a 5 años.

T2c ó PSA > 20 ó Gleason ≥ 8.

PSA UTILIZADO COMO VARIABLE PARA VALORAR DESENLACE TRAS TRATAMIENTO.

El PSA se ha utilizado como un sustituto para determinar desenlace clínico tras radioterapia, ya que en el cáncer de próstata se han descrito hasta un 25% de recurrencias tras 10 años e incluso tras 20 años del tratamiento, por lo que niveles séricos de PSA puede indicar persistencia tumoral o recurrencia <sup>(3,8)</sup>.

Tras prostatectomía se ha establecido un valor de PSA absoluto entre 0.1 ng/ml y 0.4 ng/ml <sup>(3)</sup>. En pacientes tratados con radioterapia el valor de PSA normal posterior a un tratamiento radical ha resultado más difícil de establecer ya que persiste la producción de PSA, pudiendo transcurrir un tiempo medio de 2 años

para que se alcance el nadir de PSA <sup>(3)</sup>. El criterio actual para falla bioquímica posterior a radioterapia es el consenso de Phoenix del 2006, que se define como elevación de 2 ng/ml de PSA sobre el nadir <sup>(9)</sup>.

#### MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.

Según la NCCN el cáncer de próstata localizado se define como ausencia de metástasis ganglionares: T1-T3 N0 M0. Mientras que el cáncer de próstata localmente avanzado se define como T3b-T4 N0 M0 <sup>(10)</sup>.

#### VIGILANCIA

Se define como el no dar tratamiento hasta que se presenten síntomas, momento en el cuál se inicia terapia hormonal <sup>(1)</sup>. El objetivo es el limitar la morbilidad de la enfermedad y los tratamientos <sup>(1)</sup>. El primer ensayo clínico aleatorizado en estudiar este abordaje fue el Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4 en el cuál se comparo contra prostatectomía radical. La tasa de mortalidad fue 0.1 y 0.15 mientras que la mortalidad global fue del 0.27 y 0.32 para prostatectomía total y vigilancia estrecha respectivamente, con riesgo relativo de 0.56 (p=0.01) y 0.74 (p=0.04) para prostatectomía total y vigilancia estrecha respectivamente <sup>(11)</sup>. Los beneficios de la prostatectomía radical se observaron principalmente en pacientes < 65 años <sup>(12)</sup>. Vigilancia comparada con prostatectomía se asocio a menos disfunción eréctil (45% vs 80%), menos incontinencia urinaria (21% vs 49%) pero más obstrucción urinaria (44% vs 28%) <sup>(12)</sup>. Otro abordaje es el de vigilancia activa. El objetivo es no sobretratar a los pacientes con cánceres de bajo riesgo pero ofrecer tratamiento a casos

seleccionados <sup>(1)</sup>. Un estudio de la Universidad de Toronto donde se utilizó vigilancia activa reportó que PSADT es útil para no sobretratar a la mayoría de los pacientes y no subtratar a pacientes con enfermedad agresiva <sup>(1)</sup>.

## PROSTATECTOMIA RADICAL

Implica la resección de toda la próstata incluyendo las vesículas seminales <sup>(1,12)</sup>. Se recomienda solo para pacientes con enfermedad localizada y expectativa de vida mayor a 10 años <sup>(1)</sup>. La tasa de mortalidad quirúrgica reportada en series internacionales es del 0.5% independientemente de la técnica <sup>(12)</sup>.

COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS: la más común es la hemorragia. Un 5% de los pacientes requieren transfusión de concentrados eritrocitarios. Otras complicaciones son lesiones del recto en un 1% al 6%, lesión del nervio obturador en < 0.5% y lesión del uretero en 0.1% <sup>(12)</sup>.

COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS: las inmediatas son sangrado tardío en un 0.5%, linfocele en un 3.4%, infección de herida quirúrgica en un 1.5%, trombosis venosa profunda en un 2.6%, trombosis de arteria pulmonar en < 0.5% e infarto agudo del miocardio en 0.6% <sup>(12)</sup>.

Complicaciones posquirúrgicas crónicas son incontinencia urinaria, estenosis de la anastomosis y disfunción eréctil. Un 3.4% de pacientes quedan con incontinencia severa. La estenosis de la anastomosis se presenta en 0.5% al 9% de pacientes. La disfunción eréctil es frecuente independientemente del abordaje quirúrgico. Otra complicación es reducción del tamaño del pene en un 15% <sup>(12)</sup>.

RESULTADOS ONCOLÓGICOS: Las series de prostatectomía radical de Roehl, et al, Zincke, et al y Han, et al reportan una supervivencia libre de falla bioquímica a 5 y 10 años de 80% y 70%, 84% y 68%, 52% y 74% respectivamente (13,14,15).

DISECCIÓN GANGLIONAR: Su efecto terapéutico es controvertido <sup>(12)</sup>. La más utilizada por más de 20 años ha sido la disección ganglionar modificada en la cual los ganglios de la cadena iliaca interna no son resecados aunque son los más frecuentemente afectados en un 20% al 30% <sup>(12)</sup>. El procedimiento está asociado a mayor mortalidad y morbilidad, con asociación a más lesiones al colon y vejiga, con una tasa de complicaciones general del 10% al 20% <sup>(12)</sup>.

PROSTATECTOMÍA RADICAL EN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA: No se recomienda cirugía como primera opción terapéutica, pero puede ser una opción en pacientes con tumores T3 con PSA < 10 ng/mL, sin VSI, Gleason < 8 y expectativa de vida mayor a 10 años <sup>(12)</sup>. La serie de la Clínica Mayo es la más grande de pacientes con cáncer de próstata cT3 tratados con prostatectomía radical. Se reporta un 75% de pacientes con disfunción eréctil y 6% de pacientes con incontinencia urinaria severa con una supervivencia libre de falla bioquímica a 10 años del 43% y a 15 años del 38%. Sesenta por ciento requirieron terapia hormonal adyuvante o de rescate y 40% requirieron radioterapia adyuvante o de rescate. La supervivencia global a 10 años fue del 70% y a 15 años del 53% <sup>(17)</sup>. En general sus resultados han resultado decepcionantes <sup>(12)</sup>.

TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE: Neoadyuvancia por 4 a 8 meses previos a la cirugía se reportan los siguientes resultados en supervivencia específica: a 5 años del 70%, a 10 años del 55% y a 15 años del 32% <sup>(12)</sup>.

TERAPIA HORMONAL ADYUVANTE: Los mejores resultados se reportan en el manejo adyuvante inmediato <sup>(12)</sup>. La supervivencia reportada global y específica es del 87% y 56% respectivamente <sup>(16)</sup>.

## RADIOTERAPIA

RADIOTERAPIA ESTÁNDAR: Con esta técnica no es posible escalar la dosis de forma segura arriba de 60 Gy – 70 Gy <sup>(7)</sup>. Los resultados con esta técnica de supervivencia específica a 10 años de acuerdo a T son: T1: 79%, T2: 66%, T3 55% y T4 22% <sup>(7)</sup>.

RADIOTERAPIA CONFORMAL (3D CRT): en esta modalidad se utiliza un colimador multihojas (MLC) capaz de conformar un haz de fotones de acuerdo a la forma de un volumen blanco, lo que permite administrar una mayor dosis al volumen blanco y disminuir la dosis a tejidos sanos circundantes <sup>(7)</sup>. Se ha demostrado mejores resultados a dosis mayores. Pacientes con PSA de 10 ng/mL a 20 ng/mL se benefician de dosis mayores de 75.6 Gy comparado a dosis de 71.5 Gy <sup>(18)</sup>. En pacientes con riesgo intermedio se reportan mejores resultados al escalar la dosis a más de 76 Gy, en especial el beneficio se reporta en pacientes con PSA inicial > 10 ng/mL con dosis mayor a 78 Gy vs 70 Gy <sup>(19)</sup>. La supervivencia libre de falla bioquímica en pacientes con riesgo intermedio mejora al ser tratados con dosis igual o mayores a 75.6 Gy <sup>(20)</sup>.

*Morbilidad Aguda:* Durante el tratamiento se presenta morbilidad gastrointestinal (GI) y morbilidad genitourinaria (GU) aguda Gr 2 o mayor puede presentarse hasta en un 60% de los pacientes <sup>(2)</sup>. Michalski reporto del estudio RTOG 9406 de escalamiento de dosis de 68.4 Gy y 73.8 Gy una morbilidad aguda GI Gr 2 en un 16% a 25% <sup>(43)</sup>. Peeters reporta con 68 Gy morbilidad aguda GI Gr 2 y Gr 3 de 44% y 5% respectivamente. La morbilidad aguda GU Gr 2 y Gr 3 fue de 41% y 13% respectivamente <sup>(44)</sup>.

*Morbilidad Tardía:* La mayoría se presenta 3 a 4 años posterior al fin del tratamiento presentándose complicaciones fatales en un 0.2% mientras que el 90% de los pacientes presenta toxicidades 0 y 1 <sup>(7, 54)</sup>. Las tasas de morbilidad GU tardía reportada grados  $\geq 2$  (hematuria, estenosis uretral y contractura vesical) son del 9% al 30% <sup>(7, 44, 53, 54)</sup>. Esta se ha relaciona al porcentaje de volumen que recibe más de 75.6 Gy, presencia de síntomas GU previos al tratamiento y durante este, al uso de BAT y a la realización de resección transuretral de la próstata (RTUP) <sup>(7, 21, 44, 54)</sup>. Este último procedimiento además se ha asociado a estenosis vesical en pacientes posteriormente radiados <sup>(22)</sup>. Se recomienda que más del 50% de la pared vesical no reciba  $> 65$  Gy <sup>(7)</sup>. Las tasas de morbilidad GI tardía reportadas grados  $\geq 2$  (rectorragia, diarrea crónica, dolor perineal, proctitis, fistulas, estenosis rectal/anal, úlcera en recto ) son del 14% al 26.5% <sup>(43, 44, 53, 54)</sup>. Se ha relacionado la morbilidad tardía GI a diabetes mellitus tipo 2, antecedente de cirugía abdominal, dosis  $> 75$  a 78 Gy y síntomas GI previos al tratamiento y en el curso de este <sup>(44, 53, 54)</sup>. El riesgo de complicaciones rectales tardías se incrementa en pacientes con  $> 25\%$  de pared rectal que recibieron  $> 70$  Gy de un 13% a un 37% y si el volumen total



del recto irradiado es  $> 100$  cc <sup>(21, 53)</sup>. Las tasas de disfunción eréctil tras EBRT se han reportado desde un 6% hasta 84% <sup>(7)</sup>.

TERAPIA HORMONAL ADYUVANTE A LA RADIOTERAPIA: Las ventajas son disminuir el volumen tumoral, disminuir el número total de células clonogénicas viables, incrementar el flujo sanguíneo disminuyendo la hipoxia tumoral y el poder erradicar depósitos tumorales microscópicos fuera del campo de radioterapia <sup>(7)</sup>. La mayoría de los estudios han sido de terapia neoadyuvante con un agonista de la LHRH (acetato de goserelina) con o sin un antiandrogénico (comúnmente flutamida 250 mg 3 veces al día) <sup>(7)</sup>. El estudio más importante con terapia hormonal es el RTOG 9413 con una población de pacientes en los cuales la mayoría tenían PSA inicial de 22.8 ng/mL y Gleason mayor de 7, con riesgo de metástasis ganglionares  $> 15\%$ . Se aleatorizaron a 4 grupos de tratamiento: radioterapia a toda la pelvis (WP) más bloqueo androgénico neoadyuvante y concomitante (NHT), WP más bloqueo androgénico adyuvante (AHT) por 4 meses, radioterapia solo a la próstata (PORT) más NHT y PORT más AHT por 4 meses. Con NHT se reportó 53% de supervivencia libre de progresión a 4 años vs 48% ATH. No hubo diferencia significativa en supervivencia entre los grupos <sup>(23)</sup>.

Actualmente se considera manejo estándar para pacientes de riesgo intermedio bloqueo androgénico neoadyuvante y concomitante con por 3 a 4 meses. Para pacientes de riesgo alto el manejo estándar el bloqueo androgénico neoadyuvante y adyuvante recomendado es por 2 años <sup>(7)</sup>.

## COMPARACIÓN DE PROSTATECTOMÍA RADICAL VS RADIOTERAPIA 3D CONFORMAL.

No existen estudios aleatorizados recientes que comparen prostatectomía radical contra radioterapia con técnicas modernas. Los National Institutes of Health (NIH) de USA, por consenso en 1988 concluyeron que la radioterapia y la cirugía ofrecen la misma supervivencia con diferencias en el perfil de morbilidad <sup>(10)</sup>. La cirugía presenta mayor disfunción sexual e incontinencia urinaria mientras que la radioterapia presenta mayor toxicidad gastrointestinal <sup>(10)</sup>.

## ESCALAMIENTO DE DOSIS.

El escalamiento de dosis de radiación se ha estudiado en 7 ensayos clínicos aleatorizados que han probado que el control bioquímico mejora a mayores dosis <sup>(24,25,26,27,28,29,30)</sup>. Una revisión sistemática de 38 estudios entre 1990 y 2003 encontró un incremento en la supervivencia a 5 años de un 10% al 11% con un incremento de equivalente de dosis de 70 Gy a 80 Gy <sup>(7)</sup>. Shipley y cols reportaron mayor control local en pacientes con Gleason alto en 201 pacientes con tumores T3-T4 tratados con 67.2 Gy vs 75.6 Gy (incremento con protones), sin embargo no hubo diferencia en supervivencia global o recurrencia local <sup>(24)</sup>. Pollack reporta mayor beneficio en pacientes con PSA > 10 ng/mL en 305 pacientes con tumores T1-T3 al recibir 70 Gy vs 78 Gy, técnica conformal <sup>(25)</sup>. Lukka y cols reportó en 936 pacientes con tumores T1-T2 tratados con 66 Gy en 33 fracciones de 2 Gy vs 52.5 Gy en 20 fracciones de 2.625 Gy una tendencia a peores resultados en el grupo de menor dosis <sup>(26)</sup>. Zietman y cols

reporto mejor control bioquímico en el brazo de mayor dosis al comparar 70.2 Gy vs 79.2 Gy, incremento con protones en ambos brazos, en 393 pacientes con tumores T1b-T2b con PSA < 15 ng/mL <sup>(27)</sup>. Sathya y cols reportaron en 104 pacientes con tumores T2-T3 tratados con 66 Gy en 33 fracciones vs la misma dosis más incremento con implante de iridio mejor control bioquímico y menor porcentaje de biopsias pos RT positivas en el grupo que recibió implante de iridio <sup>(28)</sup>. Dearnaley y cols reporto en 126 pacientes con tumores T1b-T3b tratados con 64 Gy vs 74 Gy más bloqueo androgénico neoadyuvante y concomitante en ambos brazos mejor control bioquímico en el brazo de dosis alta <sup>(29)</sup>. Peeter y cols reporto mayor control bioquímico en 669 pacientes con tumores T1b-T4 tratados con 68 Gy vs 78 Gy en el grupo de 78 Gy, con mayor beneficio en el grupo de pacientes con riesgo intermedio y alto <sup>(30)</sup>.

En resumen, los 7 estudios demostraron que dosis menores o iguales a 70 Gy son inadecuadas para control bioquímico. Además la mayoría de los estudios reportan mayor beneficio de escalamiento de dosis en grupos de riesgo intermedio y alto sin poder descartarse beneficio en grupo de riesgo bajo <sup>(7)</sup>.

## RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA

En 1932 Coutard reportó en el American Congress of Roentgenology curaciones de tumores profundos con tratamiento fraccionado y desde entonces los tratamientos fraccionados se establecieron como estándar <sup>(33)</sup>. La muerte de células mamíferas inducida por radiación se describe acorde a la ecuación lineal – cuadrática (ELC) <sup>(33)</sup>. De acuerdo a esta la tasa de supervivencia de una célula dependerá de la dosis total de radiación, la dosis

por fracción y el tiempo total de tratamiento <sup>(33)</sup>. El efecto biológico, relacionada a la tasa de supervivencia celular, de una dosis de radiación depende principalmente de la dosis por fracción (Fx) y el número de fracciones y en menor grado de la dosis total. De manera que el efecto biológico de 50 Gy en 25 Fx con dosis por fracción de 200 cGy es menor que el efecto de 50 Gy en 20 Fx con dosis por fracción de 250 cGy <sup>(31)</sup>. La ELC toma en consideración el doble mecanismo de muerte celular manifestado como el daño irreparable (coeficiente lineal de dosis:  $\alpha$ ) y el daño reparable (coeficiente cuadrático de dosis:  $\beta$ ), sumándolos de forma logarítmica <sup>(32)</sup>. El formulismo matemático es:  $E = nd ( 1 + d / \alpha/\beta )$ ; donde **E** es efecto biológico, **n** es el número de fracciones, **d** es la dosis por fracción y  $\alpha/\beta$  es la relación alta-beta. El parámetro  $\alpha/\beta$  es un indicador de de sensibilidad al fraccionamiento de la dosis de una célula en particular.

Un  $\alpha/\beta$  alto ( $\geq 8$  Gy - 10 Gy) es característico de tejidos de respuesta temprana como piel, mucosas y la mayoría de tumores. En general a *mayor  $\alpha/\beta$  menor sensibilidad a la manipulación de la dosis por fracción*, por lo que las variaciones en el efecto biológico son pequeñas al incrementar la dosis por fracción <sup>(32, 33)</sup>. Un  $\alpha/\beta$  bajo ( $< 5$  Gy) es característico de tejidos de respuesta tardía como médula espinal y hueso. En general a *menor  $\alpha/\beta$  mayor sensibilidad a dosis por fracción grandes*, por lo que hay mayor sensibilidad al incrementar la dosis por fracción <sup>(32, 33)</sup>. Una implicación clínica de un  $\alpha/\beta$  diferente para tejido sano y tumor es la posibilidad de incrementar la tasa terapéutica. Si el  $\alpha/\beta$  de la próstata es menor que el de tejidos normales (vejiga y recto) se pueden obtener ganancias terapéuticas al usar fracciones más

grandes, ya que el efecto biológico sobre el tumor sería mayor que sobre los tejidos sanos. Si el  $\alpha/\beta$  de la próstata es igual a de tejidos normales, entonces no habría ganancia terapéutica pero se podrían utilizar tratamientos hipofraccionados ya que el efecto de menos fracciones con dosis por fracción mayores sobre el tumor y sobre los tejidos sanos serían iguales, con la ventaja logística inherente a esto sin incrementar la morbilidad tardía <sup>(33, 45)</sup>.

En 1999 Brenner y Hall publicaron un artículo donde analizaban 2 grupos de datos de pacientes tratados con radioterapia (radioterapia de haz externo y braquiterapia (BQT)), reportando un  $\alpha/\beta$  para el cáncer de próstata de 1.5 Gy (95% IC, 0.8-2.2) <sup>(34)</sup>. Posteriormente Brenner publicó un segundo análisis con datos de pacientes con cáncer de próstata aleatorizados a 2 esquemas diferentes de incremento con BQT de alta tasa de dosis (HDR), 2 vs 3 aplicaciones. El  $\alpha/\beta$  estimado fue de 1.2 Gy (95% IC, 0.03-4.1) <sup>(35)</sup>.

En el Reino Unido se utilizaron tratamientos hipofraccionados por cuestiones de escasez de equipos de radioterapia <sup>(33)</sup>. En 1991 Collins reportó 232 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con 6 fracciones de 6 Gy, 2 veces por semana en 2 semanas para 36 Gy utilizando Co60 ó LINAC <sup>(36)</sup>. Se reportó buena tolerancia al tratamiento y pocas complicaciones tardías. 2 pacientes presentaron estenosis rectal y “pocos” presentaron rectorragia que amerita manejo conservador <sup>(36)</sup>. Livsey reportó 700 pacientes estratificados en grupos de riesgo tratados entre 1995-1998 con fracciones de 3.13 Gy para 50 Gy <sup>(37)</sup>. El periodo libre de recurrencia bioquímica (FFBR) fue de 82%, 56% y 39% para grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. La toxicidad reportada fue 9% y 1% de toxicidad tardía genitourinaria (GU) Gr 2 y

3 respectivamente y 5% de toxicidad tardía gastrointestinal (GI) Gr 2. No hubo toxicidad reportada GI Gr 3 <sup>(37)</sup>. Estos datos muestran en general buena tolerancia a tratamientos hipofraccionados.

De forma prospectiva, Kupelian reportó el uso de 2.5 Gy por fracción para 70 Gy utilizando IGRT <sup>(38)</sup>. La toxicidad aguda GU reportada Gr 2 y Gr 3 fue de un 18% y 1% respectivamente, mientras que la toxicidad aguda GI (rectal) Gr 2 fue de un 9% sin haber toxicidad rectal Gr 3 <sup>(38)</sup>. La toxicidad tardía combinada Gr 2-4 rectal fue de un 4.5%. La supervivencia sin falla bioquímica fue de un 94%, 83% y 72% para grupos de riesgo bajo, intermedio y alto. Soete reportó 36 pacientes con cáncer de próstata tratados con 56 Gy en 16 fracciones de 2.5 Gy en 4 semanas, utilizando técnicas conformales o IMRT <sup>(39)</sup>. No hubo toxicidad aguda Gr 3 o 4. La toxicidad aguda G2 GI y GU fue de un 36% y 44% respectivamente. Toda la toxicidad GU y la mayoría de la toxicidad GI se resolvió dentro de los 2 meses posterior al tratamiento <sup>(39)</sup>. Martin reportó 92 pacientes con cáncer de próstata en etapa temprana tratados con 60 Gy en 20 fracciones de 3 Gy. No hubo toxicidad aguda Gr 3. La toxicidad aguda Gr 2 GI y GU fue de un 11% y 25%, respectivamente <sup>(15)</sup>. No hubo toxicidad tardía Gr 3-5. Toxicidad Gr 2 GI y GU tardía fue menor al 5%, con supervivencia sin falla bioquímica a 2 años del 82%. Ritter reportó 110 pacientes tratados con IGRT, 64.68 Gy en fracciones de 2.94 Gy. No hubo toxicidad rectal tardía Gr 3. La toxicidad tardía rectal Gr 2 fue del 12% y no hubo toxicidad tardía GU <sup>(41)</sup>. Las series prospectivas reportan de forma global una toxicidad aguda GU Gr 2 de un 18% a 44% y GI Gr 2 de un 9% a 36%, mientras que la toxicidad tardía GU se reporta de forma global Gr 2 – 4 < 5% y GI Gr 2 < 5% y Gr 3 12%. La

supervivencia libre de falla bioquímica se reporta para todos los grupos de riesgo entre un 72% a 94%.

De forma aleatorizada, comparando tratamientos hipofraccionados vs tratamientos estándar el más importante es uno Canadiense realizado por Lukka <sup>(42)</sup>. Se trataron 936 pacientes con 66 Gy en fracciones de 2 Gy vs 52.5 Gy en fracciones de 2.625 Gy. Tras 5 años la tasa de falla clínica y bioquímica fue mayor con el tratamiento hipofraccionado. La toxicidad aguda GU Gr  $\geq 3$  fue del 9% y 3% para el tratamiento hipofraccionado y estándar respectivamente, mientras que la toxicidad aguda GI Gr  $\geq 3$  fue del 4% y 3% para el tratamiento hipofraccionado y estándar respectivamente. La toxicidad tardía Gr  $\geq 3$  GI o GU fue del 1% y 2% respectivamente.

Actualmente existen varios estudios aleatorizados prospectivos que estudian la hipótesis de un  $\alpha/\beta$  bajo <sup>(45)</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evidencia existente apoya el uso de la radioterapia como modalidad de tratamiento efectiva en el cáncer de próstata T1 a T4 en todos sus grupos de riesgo, especialmente en riesgo intermedio y alto. La evidencia existente también apoya el uso de dosis altas de radiación ya que se han asociado con mayor control local por lo que se ha intentado incrementar la dosis administrada por diversos métodos técnicos como braquiterapia, protones o nuevas técnicas de radioterapia conformal como intensidad modulada (IMRT) o radioterapia guiada por imagen (IGRT)<sup>(24, 25, 26, 27, 28, 29, 30)</sup>. El hipofraccionamiento es un método radiobiológico para incrementar la dosis con el fin de mejorar el control local y la supervivencia en cáncer de próstata. Un beneficio adicional es el hecho de que tratamientos hipofraccionados ayudan a mejorar el acceso a equipos de radioterapia, especialmente cuando los recursos son limitados, como queda demostrado en las primeras experiencias con hipofraccionamiento en el Reino Unido por escasez de equipos de radioterapia<sup>(36)</sup>. Teniendo en cuenta los resultados iniciales de este estudio que demostró una excelente tolerancia al tratamiento donde todos los pacientes terminaron su tratamiento y la tasa global de morbilidad aguda clínicamente relevante fue muy baja de forma global como para el brazo de hipofraccionamiento. Tomando en cuenta estos resultados, y presentando el presente estudio como una enmienda al el trabajo de tesis anterior, el problema actual inicial es determinar si los tratamientos hipofraccionados son seguros con morbilidad tardía tolerable.



## **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de próstata es una neoplasia de incidencia creciente a nivel mundial, incluyendo México. El desarrollo tecnológico de los equipos de radioterapia ha permitido incrementar las dosis administradas a los tumores malignos disminuyendo de forma importante la morbilidad, por lo que el papel de la radioterapia en el tratamiento curativo de los tumores malignos de la próstata es cada día mayor. Sin embargo el número de aceleradores lineales con capacidad de administrar tratamientos conformales es limitado en nuestro país con un estimado del 2003 de 20 aceleradores lineales en México <sup>(55)</sup>. Esta situación nos lleva a la necesidad de ofrecer tratamientos hipofraccionados que tienen la posibilidad de incrementar la probabilidad de control local en cáncer de próstata sin incrementar la morbilidad y al mismo tiempo disminuir el número de turnos asignados a un acelerador lineal lo que sería una ventaja logística y podría incrementar el acceso a estos equipos y mayor cobertura de pacientes.

## **PREGUNTA**

¿Existe diferencia en la morbilidad tardía entre un tratamiento de radioterapia con fraccionamiento estándar y radioterapia con hipofraccionamiento para el manejo del cáncer de próstata T1-T4, riesgo intermedio y riesgo alto?

## **HIPOTESIS**

El tratamiento radical con radioterapia hipofraccionada tiene el mismo perfil de morbilidad tardía que el tratamiento con radioterapia radical con fraccionamiento estándar.

## **OBJETIVOS**

### OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar que la morbilidad tardía de un tratamiento con radioterapia hipofraccionada y radioterapia con fraccionamiento estándar es igual para el manejo curativo con radioterapia del cáncer de próstata T1-T4, riesgo intermedio y riesgo alto.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Evaluar parámetros del histograma dosis-volumen y dosimétricos en la morbilidad tardía.
- 2.- Determinar la presencia de falla bioquímica en los pacientes tratados.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria (Estudio de cohorte prospectiva).

### **POBLACIÓN Y LUGAR DEL ESTUDIO**

Hospital de Oncología – CMN S. XXI del 15 de enero del 2008 al 15 de noviembre del 2010 en aquellos pacientes referidos al servicio de radio oncología con el diagnóstico de cáncer de próstata que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **ELEGIBILIDAD**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnóstico por biopsia de adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio y alto con reporte de puntuación de Gleason (Anexo 1).

Etapas clínicas T1 – T4 N0 M0 (Anexo 1).

Que cuenten con valor de PSA previo a tratamiento con radioterapia.

Estado funcional de ECOG de 0-2 y escala funcional de Karnofsky del 70%.

Haber recibido tratamiento con radioterapia conformal al menos 6 meses previos.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Pacientes previamente tratados con prostatectomía radical.

Pacientes con neoplasia sincrónica activa.

## VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES

Modalidad de radioterapia para adenocarcinoma de próstata localizado de riesgo intermedio y alto (T1-T4) con o sin bloqueo androgénico:

- Esquema de Radioterapia con fraccionamiento convencional.
- Esquema de Radioterapia hipofraccionada.

### VARIABLES INDEPENDIENTES

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	CATEGORIA
Radioterapia con Fraccionamiento convencional	Tratamiento con dosis por fracción de 1.8 Gy a 2 Gy.	Tratamiento con 41 fracciones de 1.8 Gy para pacientes con riesgo Intermedio y Alto.	Cualitativa Binominal.	Recibió tratamiento o no.
Radioterapia con Hipofraccionamiento.	Tratamiento con dosis por fracción mayores a 2 Gy.	Tratamiento con 25 fracciones de 2.63 Gy para todos los pacientes.	Cualitativa Binominal.	Recibió tratamiento o no.

### VARIABLES DEPENDIENTES

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	CATEGORIA
Morbilidad Tardía. Gastrointestinal y genitourinaria.	Efectos adversos causados por el tratamiento a nivel gastrointestinal y genitourinario después de 6 meses de terminado este.	Morbilidad descrita en grados acorde a la tabla de la Radiation Therapy Group RTOG (Anexo2).	Nominal categórica.	Grado 0-5.

## VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	CATEGORIA
Edad.	Edad en años.	Acorde a la Historia clínica.	Cuantitativa continua.	
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y/o Hipertensión Arterial Esencial (HAS).	Antecedentes de DM2 y/o HAS referido por el paciente.	Acorde a la Historia clínica.	Cualitativa binominal.	Ausente o presente.
Método de toma de biopsia de próstata.	Diagnóstico establecido por resección transuretral de próstata o biopsia de próstata transrectal.	Acorde a historia clínica.	Cualitativa binominal.	Ausente o presente.
Bloqueo androgénico total.	Tratamiento con antiandrogénico y análogo de GNRH u orquiectomía bilateral para bloquear la producción de testosterona.	Tratamiento con leuprolide o goserelina subcutáneo mensual o trimensual combinado con bicalutamida u otro antiandrogénico vía oral.	Cualitativa binominal.	Recibió tratamiento o no.
Tamaño del tumor.	Tamaño del tumor acorde a la etapificación del T de la AJCC.	Acorde a la valoración de los servicios de urología o radio oncología.	Cualitativa nominal.	T1-T4.
Curva de isodosis.	Representación del volumen que recibe un mismo porcentaje de dosis.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	En porcentaje.
Dosis recibida en el 50% del recto.	Cálculo de la dosis que recibe el 50% del volumen del recto, de acuerdo al histograma proporcionado por el sistema de planeación.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en Grays (Gy).

### VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS (CONTINUACION)

NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	CATEGORIA
Dosis recibida en el 50% de la vejiga.	Cálculo de la dosis que recibe el 50% del volumen de la vejiga, de acuerdo al histograma proporcionado por el sistema de planeación.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en Gy.
Dosis recibida en el 30% de la vejiga.	Cálculo de la dosis que recibe el 30% del volumen de la vejiga, de acuerdo al histograma proporcionado por el sistema de planeación.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en Gy.
Porcentaje de recto que recibe dosis prescrita ("cruce" del recto).	Porcentaje de recto que recibe la dosis prescrita al PTV.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en porcentaje.
Porcentaje de vejiga que recibe dosis prescrita ("cruce" de la vejiga).	Porcentaje de vejiga que recibe la dosis prescrita al PTV.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en porcentaje.
Dosis máxima que recibe la próstata.	Dosis máxima que recibe la próstata, calculada por el sistema de planeación.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en Gy.
Dosis media que recibe la próstata.	Dosis media que recibe la próstata, calculada por el sistema de planeación.	Acorde a la hoja de tratamiento.	Cuantitativa continua.	Cantidad descrita en Gy.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

### **1.- CAPTURA E INCLUSIÓN DE PACIENTES.**

- a) Todos los pacientes que fueron referidos al servicio de Radio Oncología con diagnóstico de cáncer de próstata que cumplan con los criterios de inclusión.
- b) Tras explicar el tratamiento y aceptarlo los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 3).
- c) La asignación fue de forma aleatoria a uno de los dos brazos de tratamiento. Para esto se utilizó una tabla generada por números aleatorios (Anexo 4).
- d) El uso de terapia hormonal (bloqueo androgénico total [BAT]) fue decidido por el urólogo y el radio-oncólogo de acuerdo a etapa, grupo de riesgo y consideraciones clínicas. El método del BAT (farmacológico únicamente ó farmacológico + quirúrgico) fue a consideración del médico urólogo.
- e) Se solicitaron los siguientes estudios antes de recibir tratamiento: tomografía axial computada de abdomen y pelvis con medio de contraste, determinación sérica de PSA, exámenes de laboratorios básicos y gammagrama óseo acorde al grupo de riesgo.
- f) Se retomaron los pacientes que fueron analizados en la fase inicial del estudio en donde se determinó morbilidad aguda.

### **2.- ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO.**

- a) El plan de tratamiento fue con técnica conformal utilizando simulación por tomografía y el sistema de planeación CadPlan para tratamientos conformales. De acuerdo al brazo de tratamiento correspondiente a cada paciente el

tratamiento consistió de 41 fracciones de 1.8 Gy ó 25 fracciones de 2.63 Gy utilizando un acelerador lineal con fotones de 10 MV.

b) La administración del BAT neoadyuvante fue de al menos 3 meses previos al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y 1 a 2 años posterior al fin de la radioterapia, de acuerdo al grupo de riesgo. El bloqueo androgénico total (BAT) fue con un análogo de GNRH subcutáneo u orquiectomía bilateral más antiandrogénico vía oral.

### 3.- VIGILANCIA Y APEGO AL TRATAMIENTO.

a) Tras ser asignados a un brazo de tratamiento los pacientes fueron citados a la consulta externa de radio oncología y de urología antes de iniciar el tratamiento para verificar apego al BAT, que haya recibido el BAT al menos 2 meses y que los pacientes se encontraran en condiciones de recibir el tratamiento.

b) Durante el tratamiento los pacientes fueron citados un mínimo de 2 ocasiones con un intervalo de 2 a 3 semanas para vigilar tolerancia al tratamiento.

c) 6 meses posteriores al final del tratamiento los pacientes fueron citados con un intervalo de 3 a 6 meses con PSA para vigilar morbilidad así como presencia de recurrencia bioquímica.

d) Los pacientes también fueron seguidos por el servicio de urología con intervalos de 3 a 4 meses con PSA.



## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La muestra incluye los 74 pacientes tratados previamente cuyo seguimiento es suficiente para valorar los efectos tardíos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

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. Se evaluarán las variables de la población obtenidas al inicio del estudio como edad, PSA inicial, Gleason, grupo de riesgo, comorbilidades, tamaño del tumor, método diagnóstico y si recibieron BAT en búsqueda de diferencias entre ellas. Se identificarán variables que pudieran afectar la asociación de morbilidad con tipo de tratamiento y se analizarán como variables potencialmente confusoras. Se utilizará un análisis univariado y el modelo de regresión lineal de acuerdo con la variable dependiente.

## **FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS**

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional S. XXI cuenta con los recursos técnicos, farmacológicos y de personal necesarios para llevar a cabo los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos necesarios descritos previamente. Se cuenta con un departamento de laboratorio clínico capaz de realizar de forma rutinaria determinaciones de PSA sérico con procesos estandarizados. Se cuenta con un acelerador lineal con colimador multihojas

con energía de 10 MV capaz de proporcionar tratamientos conformales de radioterapia.

El servicio de radioterapia recibe cada año aproximadamente 70 pacientes con tumores de próstata localizados para valorar tratamiento radical, por lo que se cuenta con el número necesario de pacientes con cáncer de próstata localizado para poder reclutar la muestra necesaria.

Los procedimientos antes mencionados se realizarán de conformidad con los estatutos internos del comité de ética del hospital y apoyadas por las recomendaciones descritas en la Declaración de Helsinki referente a las investigaciones biomédicas que involucran a seres humanos. Los derechos de los pacientes a participar en la toma de decisiones sobre el tratamiento a recibir y la confidencialidad de la información sobre la enfermedad y el tratamiento recibido en todo momento se respetaron. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a las normas de la Ley General de Salud referente a Investigación para la Salud, Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos.

De conformidad a la NOM, la norma del IMSS y el tratado de Helsinki este protocolo presenta un riesgo mayor que el mínimo considerando que el manejo estándar de la enfermedad a tratar es la radioterapia con técnica conformal la cuál recibieron todos los pacientes. El incremento en la dosis por fracción a 2.63 Gy es un hipofraccionamiento moderado, apenas 0.83 Gy mayor que la dosis por fracción más comúnmente utilizada y menor que otras dosis por fracción mayores reportadas en la literatura administradas con técnicas inferiores a la utilizada en este estudio y que se reportaron con tasas de

morbilidad aceptables, de acuerdo a la bibliografía previamente descrita. A pesar de eso la vigilancia será estrecha para vigilar la tolerancia y la morbilidad esperada de acuerdo a la literatura. El uso del BAT de acuerdo al grupo de riesgo está bien estandarizado, aceptado y avalado por la Secretaria de Salud y guías internacionales en el manejo del cáncer de próstata y lo recibieron los pacientes que así lo requirieron de acuerdo a su grupo de riesgo.

Todos los procedimientos con sus ventajas y efectos adversos potenciales serán informados al comité de ética. Los resultados y la evolución de los pacientes serán comentados a este comité cuando así lo solicite. A los pacientes candidatos a este protocolo se les será explicado de forma general el tratamiento y firmaron una carta de consentimiento informado **(Anexo 3)**.

No habrá remuneración económica para los pacientes, para el investigador o los tutores por parte de compañías farmacéuticas o de equipos de radioterapia. La obtención de los datos serán recabados durante las citas programadas o extras en caso necesario. Los pacientes que serán analizados en el presente estudio, son retomados de la valoración y seguimiento de la primera fase de esta investigación en general, por lo que no se modificarán, ni aplicarán nuevos procedimientos a los ya establecidos.

## RESULTADOS

El protocolo fue aceptado por el comité de ética con número de folio: R-2010-3602-17.

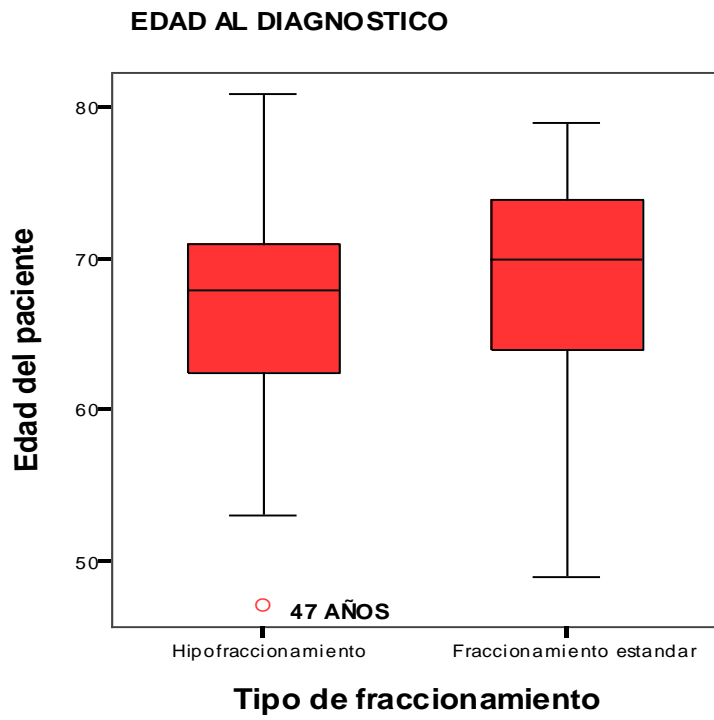
Ciento cuatro pacientes fueron reclutados inicialmente, siendo excluido 1 paciente por presentar cáncer vesical que se diagnosticó al mismo tiempo que el cáncer de Próstata. Ciento cinco pacientes habían cumplido los criterios de inclusión y fueron aleatorizados a un brazo de tratamiento y al momento de este segundo análisis 31 estaban en lista de espera para iniciar radioterapia, estaban iniciando BAT neoadyuvante por 3 meses, se encontraban en tratamiento con RT, o aún no cumplían con 6 meses posteriores a tratamiento para valorar morbilidad tardía. 74 pacientes terminaron el tratamiento asignado, de los cuales todos ellos tenían más de 6 meses de seguimiento, en todos se pudo recabar los parámetros de planeación. Estos 74 pacientes son la población analizada. El grupo aleatorizado al brazo de radioterapia estándar consistió de 39 pacientes y el grupo de radioterapia hipofraccionada consistió de 35 pacientes. Las características de los grupos de tratamiento fueron balanceadas para las características clínicas (**Tabla 1**). La variable BAT presentó una tendencia hacia más pacientes con BAT en el grupo de tratamiento estándar, siendo esta estadísticamente significativa ( $p=0.036$ ).

**TABLA 1 DISTRIBUCION DE CARACTERISTICAS CLINICAS**

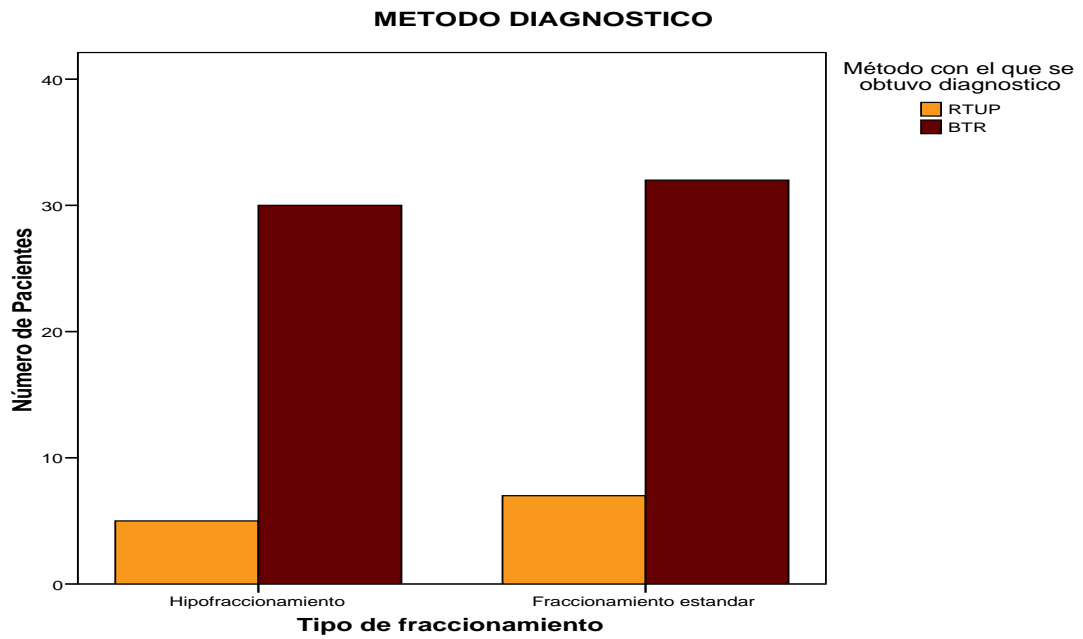
VARIABLE	GRUPO DE TRATAMIENTO FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	GRUPO DE TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO	P
<b>EDAD (AÑOS)</b>	68.36 ± 7	66.83 ± 7.2	.361
<b>METODO DIAGNOSTICO</b>			
RESECCION TRANSURETRAL DE PROSTATAS	7 (17.9%)	5 (14.3%)	.670
BIOPSIA TRANSRECTAL	32 (82.1%)	30 (85.7%)	
<b>COMORBILIDADES</b>			
NINGUNA	20 (51.3%)	18 (51.4%)	.990
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y/O HIPERTENSION ARTERIAL ESCENCIAL	19 (48.7%)	17 (48.6%)	
<b>GRUPO DE RIESGO</b>			
INTERMEDIO	5 (12.8%)	9 (25.7%)	.157
ALTO	34 (87.2%)	26 (74.3%)	
<b>APE INICIAL (NG/ML)</b>	22.39 ± 18.91	18.67 ± 18.6	.397
<b>GLEASON</b>			
≤ 6	11 (28.2%)	14 (40%)	.534
7	16 (41%)	11 (31.4%)	
≥8	12 (30.8%)	10 (28.6%)	
<b>ETAPA CLINICA (T)</b>			
T1	1 (2.6%)	3 (8.6%)	.582
T2	14 (35.9%)	9 (25.7%)	
T3	17 (43.6%)	17 (48.6%)	
T4	7 (17.9%)	6 (17.1%)	
<b>BAT</b>			
SI	36 (92.3%)	26 (74.3%)	.036
NO	3 (7.7%)	9 (25.7%)	

La media de edad en el grupo total de pacientes fue de 67.64 (±7.1) destacando un paciente de 47 años en el brazo de hipofraccionamiento sin haber diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. En 12 pacientes (16.2%) se realizó el diagnóstico histopatológico por resección transuretral de próstata y en 62 (83.8%) por biopsia transrectal. Treinta y ocho pacientes (51.4%) no presentaron ninguna comorbilidad crónico-degenerativa y 36 (48.6%) pacientes presentaron DM2 y/o HAS (**Gráficas 1 al 3**).

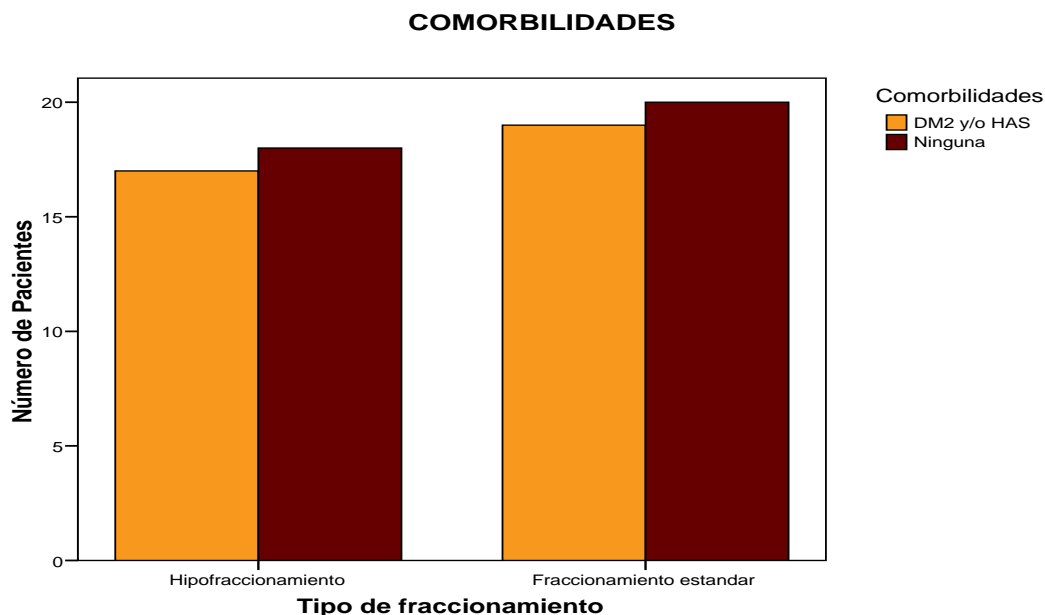
**GRAFICO 1**



**GRAFICO 2**

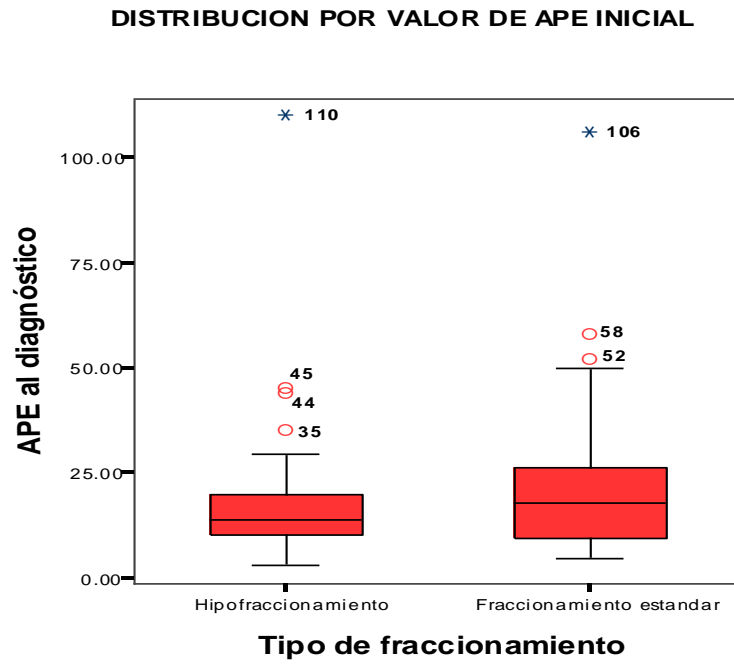


### GRAFICO 3

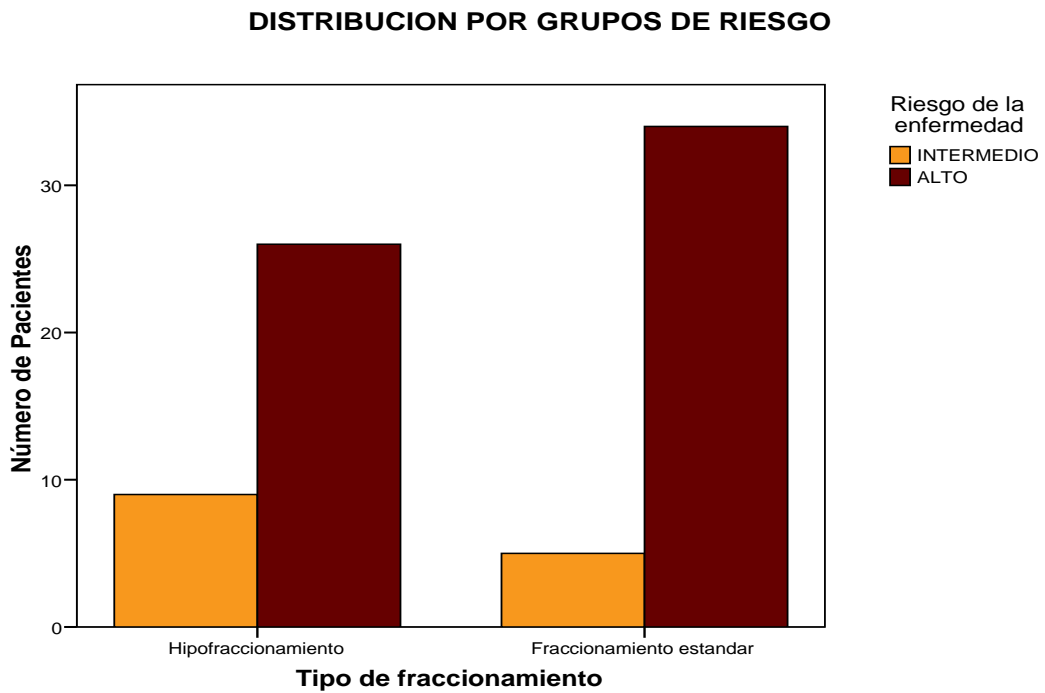


La media de PSA inicial en la totalidad de pacientes fue de 20.6 ng/mL ( $\pm$  18.7) destacando 2 pacientes en cada brazo con valores de PSA inicial mayores a 100 ng/mL. Catorce pacientes fueron de riesgo intermedio (18.9%) y 60 (81.1%) fueron de riesgo alto. Sesenta y dos (83.8%) recibieron BAT, mientras que 12 pacientes (16.2%) no lo recibieron, encontrando como se mencionó anteriormente que este último factor fue estadísticamente significativo ( $p=0.036$ ) (**Gráficos 4 al 6**).

**GRAFICO 4** (Los círculos y estrellas indican los valores que se alejaron de forma importante de la media).

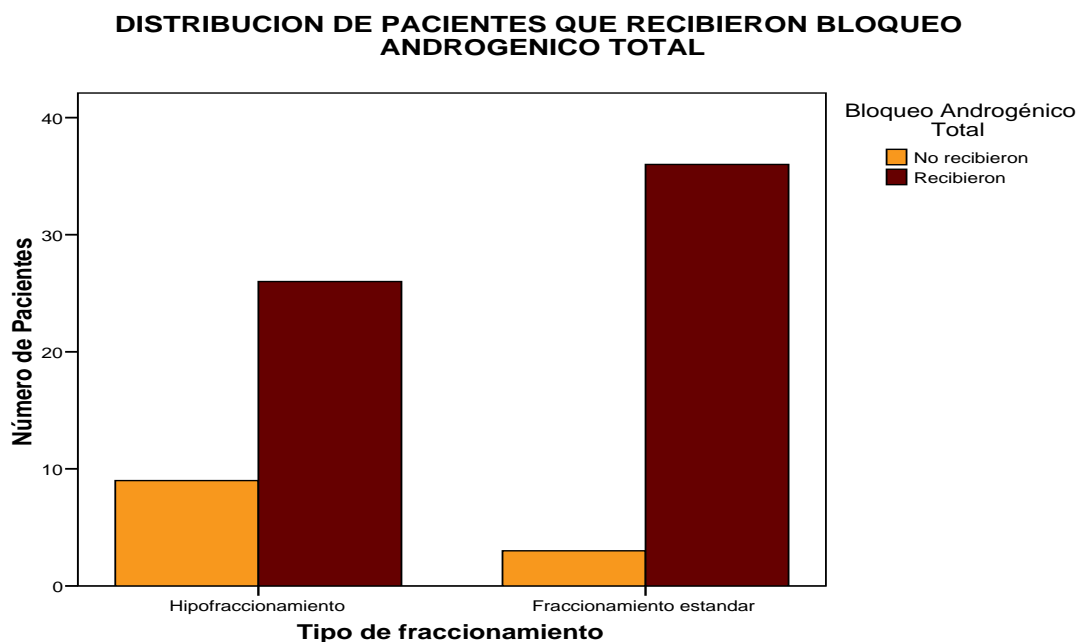


**GRAFICO 5**





## GRAFICO 6



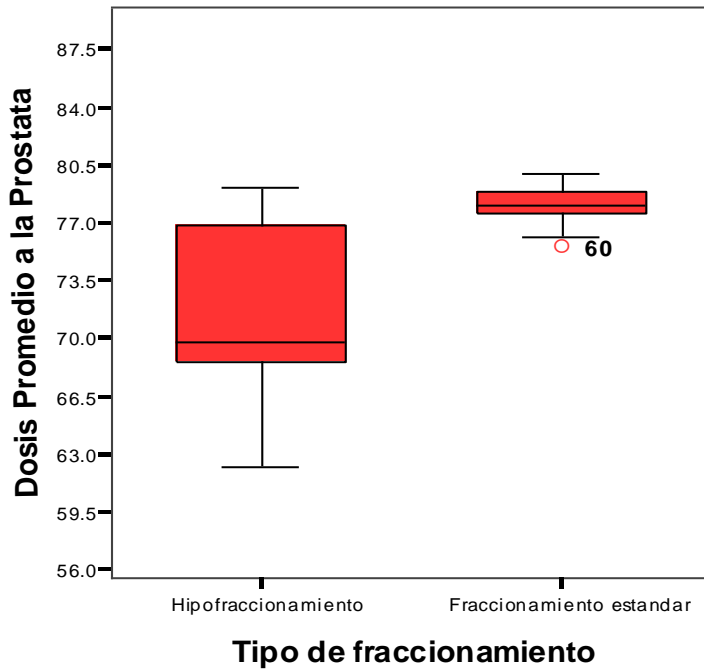
Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros dosimétricos de Dosis media a la próstata, dosis máxima a la próstata, dosis que recibe el 50% del recto, dosis que recibe el 30% del recto y dosis que recibe el 30% de la vejiga. Con respecto a la dosis media a la próstata y dosis máxima a la próstata, fueron el objeto del presente estudio, por lo que era esperado que fuera diferente en ambos brazos de tratamiento. Hubo pacientes que presentaron dosis que se alejaron de la media, causado por variaciones anatómicas, las cuales influyen en la planeación del tratamiento y la distribución de la dosis, siendo estas variaciones estadísticamente significativas en los parámetros antes mencionados (**Tabla 2 y Gráficas 7, 8 y 9**).

**TABLA 2 DISTRIBUCION DE VARIABLES DOSIMETRICAS**

<b>VARIABLE</b>	<b>FRACCIONAMIENTO ESTANDAR</b>	<b>HIPOFRACCIONAMIENTO</b>	<b>P</b>
<i>CURVA DE ISODOSIS (%)</i>	95 ± 1.4	95 ± 1.8	.366
<i>DOSIS MEDIA A LA PROSTATA (Gy)</i>	78 ± 1.1	71 + 4.1	.000
<i>DOSIS MAXIMA A LA PROSTATA (Gy)</i>	79 ± 1	71 + 2.4	.004
<i>DOSIS QUE RECIBE EL 50% DEL RECTO (Gy)</i>	47 ± 11.5	42 + 10.5	.049
<i>DOSIS QUE RECIBE EL 30% DEL RECTO (Gy)</i>	63 ± 9.1	57 + 7.8	.003
<i>DOSIS QUE RECIBE EL 50% DE LA VEJIGA (Gy)</i>	47 + 15.9	40 + 15.1	.060
<i>DOSIS QUE RECIBE EL 30% DE LA VEJIGA (Gy)</i>	62 + 12.3	63 + 15.4	.012
<i>VOLUMEN DEL RECTO QUE RECIBE LA DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</i>	18 + 10.4	17 + 8	.697
<i>VOLUMEN DE LA VEJIGA QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</i>	27 + 12.5	23 + 9.9	.204

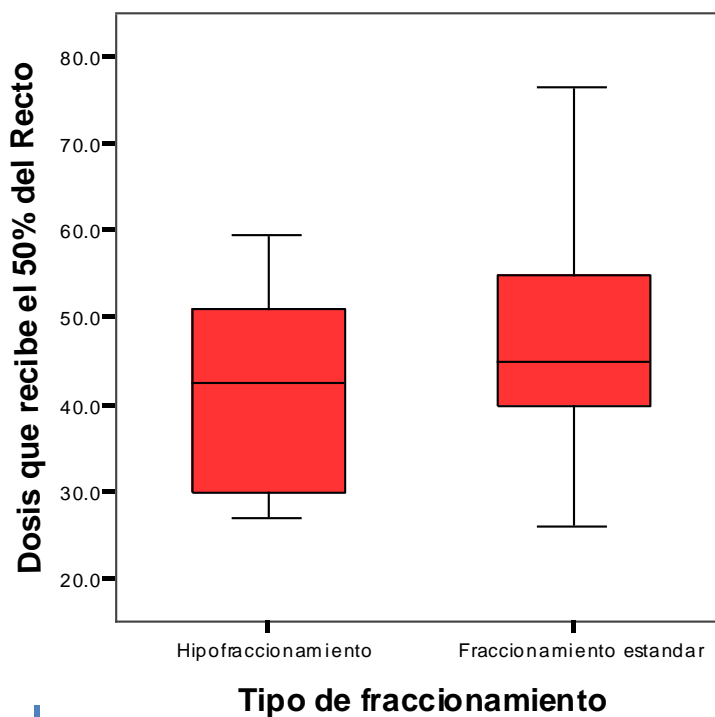
**GRAFICO 7** (Los círculos indican los valores que se alejaron de forma importante de la media).

### DOSIS MEDIA QUE RECIBIO LA PROSTATA EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO



**GRAFICO 8**

### DOSIS QUE RECIBE EL 50 % DEL VOLUMEN DEL RECTO



Los porcentajes de volumen de recto y vejiga que reciben la dosis prescrita a la próstata depende también de la anatomía de cada paciente, pero no depende de la dosis prescrita y se pueden relacionar a morbilidad aguda y tardía. Estas variables se encontraron balanceadas en ambos grupos de tratamiento sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 2 y Gráficas 10 y 11).

### GRAFICO 9

#### DOSIS QUE RECIBE EL 50% DE LA VEJIGA

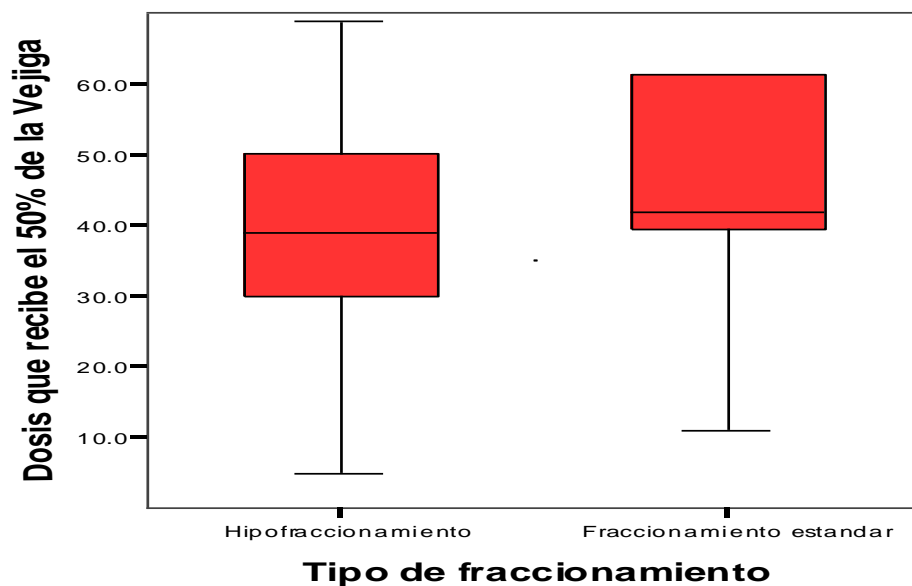


GRAFICO 10

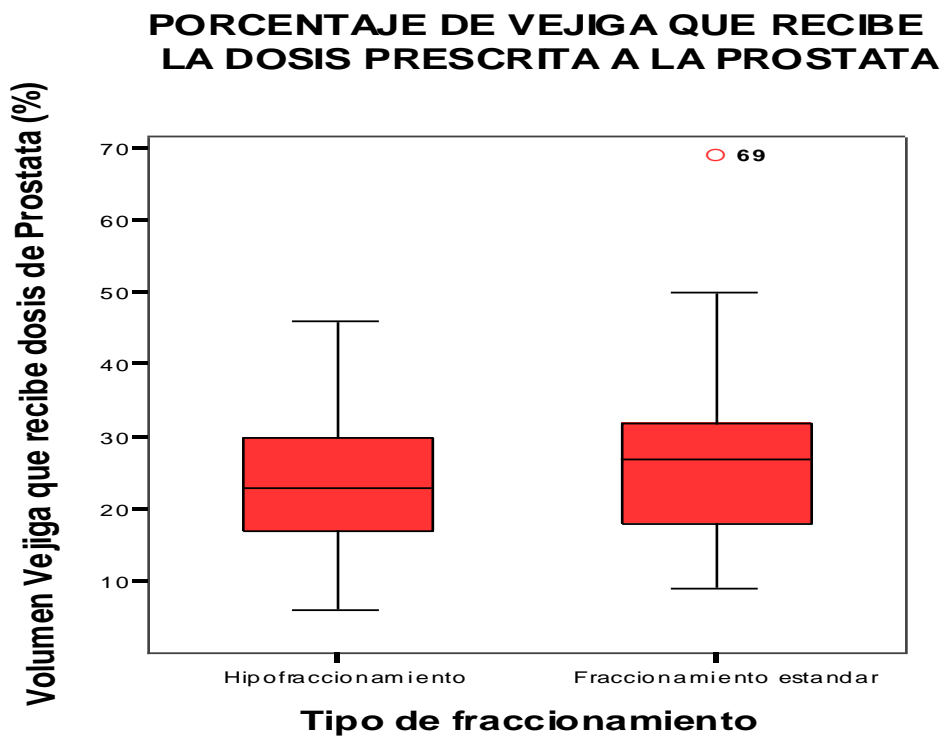
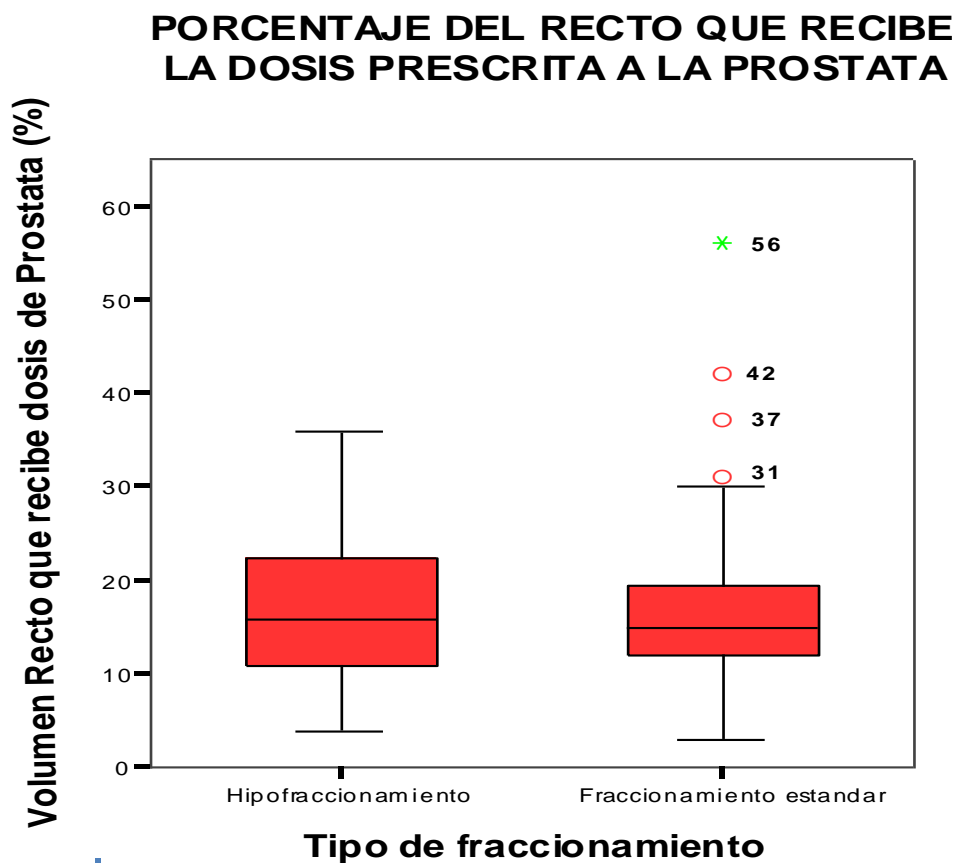


GRAFICO 11 (Los círculos y estrellas indican los valores que se alejaron de la media).



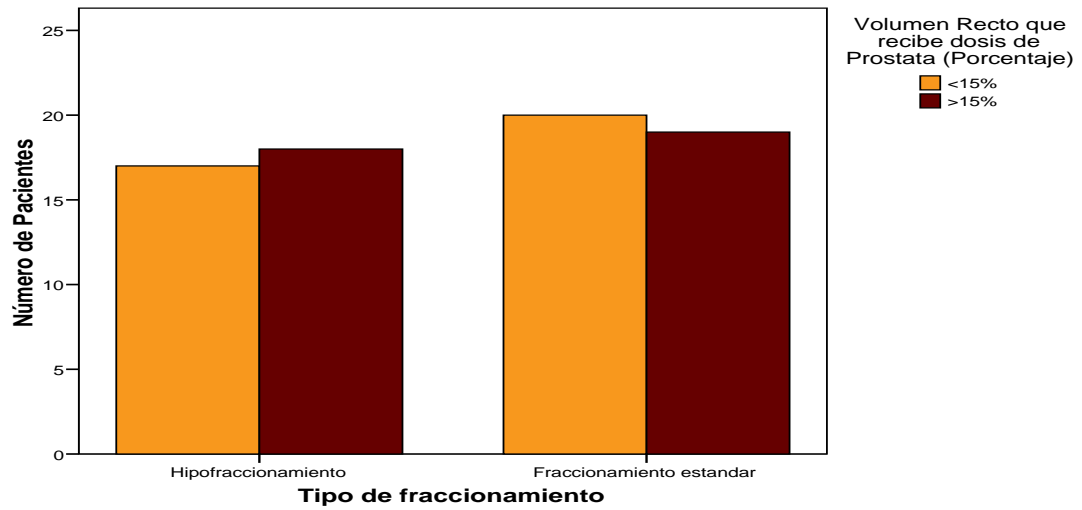
Al escoger como puntos de corte 15% para el recto y 25% para la vejiga de volumen irradiado que recibieron la dosis prescrita a la próstata (dosis > 70 Gy) la distribución de estas variables dosimétricas se encontraron balanceadas en los 2 grupos de tratamiento ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos. Respecto al volumen de recto irradiado en el brazo de fraccionamiento estándar fue menor el número de pacientes con un porcentaje mayor al 15% que recibió la dosis total comparado al brazo de hipofraccionamiento. Mientras que respecto al volumen de vejiga irradiada en el brazo de hipofraccionamiento fue menor el número de pacientes con un porcentaje mayor al 25% que recibió la dosis total comparado al brazo de fraccionamiento estándar. En ambos casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas como se señaló previamente (**Tabla 3 y Gráficos 12 y 13**).

**TABLA 3 DISTRIBUCION DE VARIABLES DOSIMETRICAS RESPECTO AL VOLUMEN IRRADIADO DE RECTO Y VEJIGA**

VARIABLE	FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	HIPOFRACCIONAMIENTO	P
<b>VOLUMEN DEL RECTO QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
< 15%	20 (51.3%)	17 (48.6%)	.816
> 15%	19 (48.7%)	18 (51.4%)	
<b>VOLUMEN DE LA VEJIGA QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
< 25%	18 (46.2%)	19 (54.3%)	.485
> 25%	21 (53.8%)	16 (45.7%)	

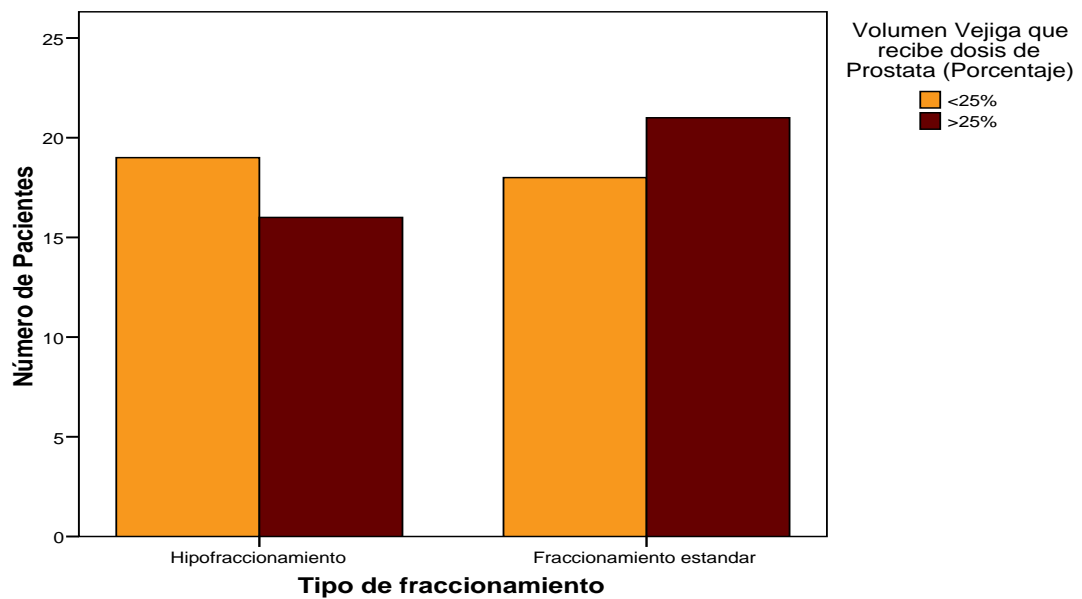
**GRAFICO 12**

**PORCENTAJE DEL RECTO QUE RECIBE LA DOSIS PRESCRITA A LA PROSTATA**



**GRAFICO 13**

**PORCENTAJE DE VEJIGA QUE RECIBE LA DOSIS PRESCRITA A LA PROSTATA**



Las tasas de morbilidad aguda GU y GI no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 brazos de tratamiento. Se agruparon los grados de morbilidad aguda y tardía en tres grupos: Sin morbilidad, morbilidad 1 a 2 y 2 a 3. La mayoría del total de pacientes presentaron morbilidad aguda 1 y 2. 71.6% (53) del total de pacientes presentaron morbilidad aguda GU grado 1 y 2 mientras que 45.9% (34) de los pacientes presentaron morbilidad aguda GI grado 1 y 2. No hubo toxicidades agudas grado 4 como se describió previamente (**Tabla 4**).

**TABLA 4 TIPO DE FRACCIONAMIENTO Y MORBILIDAD AGUDA**

VARIABLE	HIPOFRACCIONAMIENTO	FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	P
<b>MORBILIDAD AGUDA GENITOURINARIA</b>			
Sin morbilidad	10 (28.6%)	10 (25.6%)	.533
Morbilidad Grado 1-2	24 (68.6%)	29 (74.4%)	
Morbilidad Grado 3-4	1 (2.9%)	0	
Total	35	39	
<b>MORBILIDAD AGUDA GASTROINTESTINAL</b>			
Sin Morbilidad	16 (45.7%)	23 (59%)	.339
Morbilidad Grado 1-2	18 (51.4%)	16 (41%)	
Morbilidad Grado 3-4	1 (2.9%)	0	
Total	35	39	

Respecto a la morbilidad aguda GU hubo un paciente con morbilidad aguda 3 y 4 en el brazo de hipofraccionamiento y respecto a la morbilidad aguda GI, hubo un paciente más con morbilidad aguda 3 y 4 en el brazo de hipofraccionamiento. En ambos casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas.



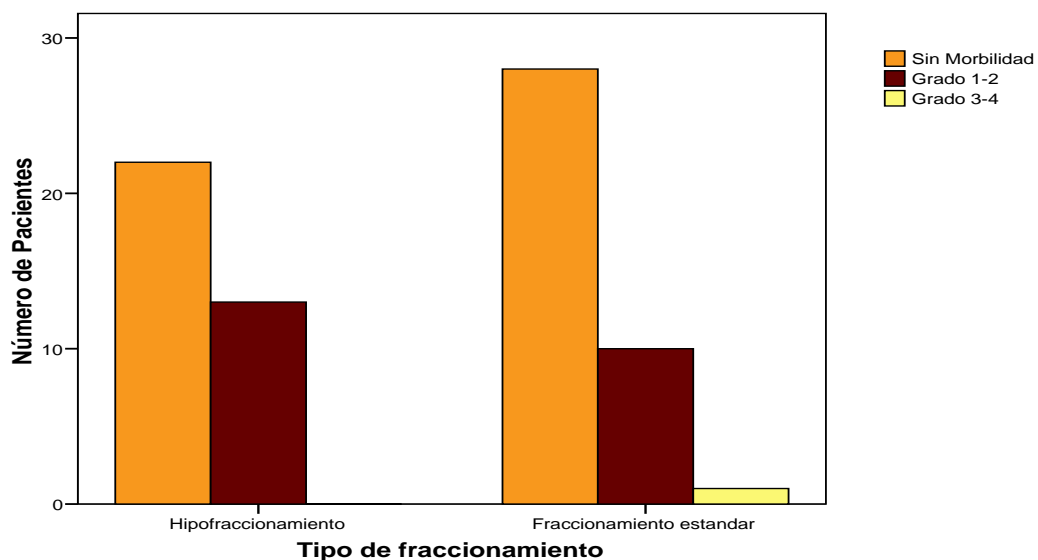
En los 74 pacientes con seguimiento mayor a 6 meses las tasas de morbilidad tardía GU y GI, tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al brazo de tratamiento. El 31.1% de los pacientes (23) presentaron toxicidad tardía GU grado 1 y 2, mientras que el 17.6% de los pacientes (13) presentaron toxicidad tardía GI grado 1 y 2. No hubo toxicidades tardías grado 4 (Tablas 5 y 6, Gráficos 14 y 15).

**TABLA 5 TIPO DE FRACCIONAMIENTO Y MORBILIDAD TARDIA GENITOURINARIA**

RADIOTERAPIA	FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	HIPOFRACCIONAMIENTO	P
SIN MORBILIDAD	28 (71.8%)	22 (62.9%)	.387
MORBILIDAD GRADO 1-2	10 (25.6%)	13 (37.1%)	
MORBILIDAD GRADO 3-4	1 (2.6%)	0 (0%)	

**GRAFICO 14**

**MORBILIDAD TARDIA GENITOURINARIA POR GRUPO DE TRATAMIENTO**

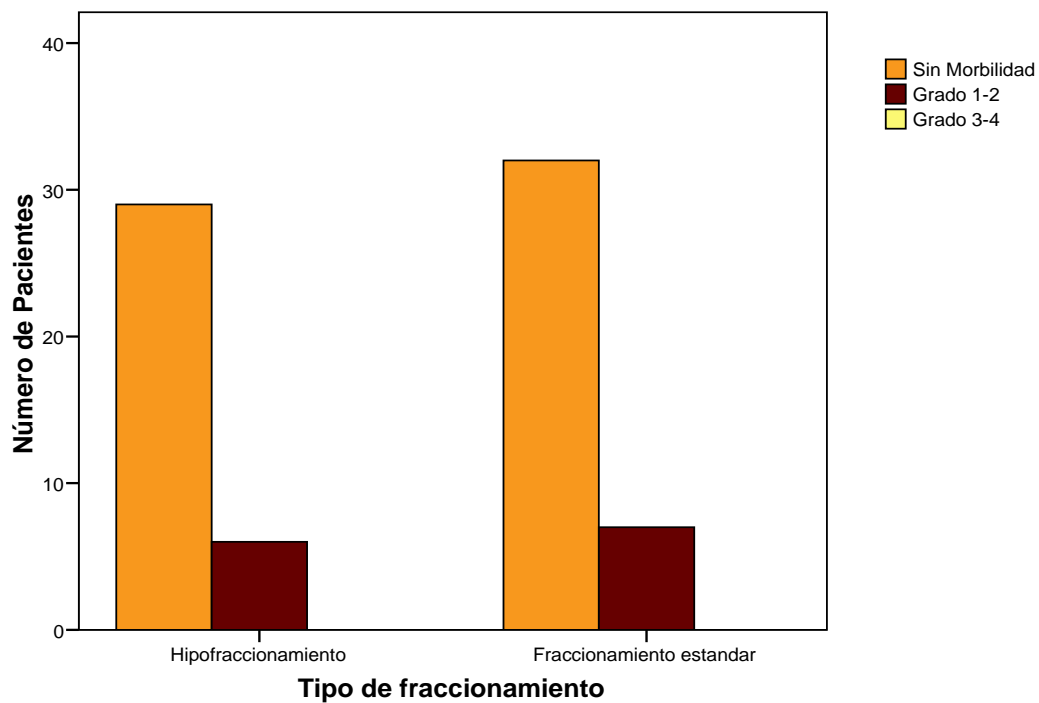


**TABLA 6 TIPO DE FRACCIONAMIENTO Y MORBILIDAD TARDIA GASTROINTESTINAL**

RADIOTERAPIA	FRACCIONAMIENTO ESTANDAR	HIPOFRACCIONAMIENTO	<i>P</i>
SIN MORBILIDAD	32 (82.1%)	29 (82.9%)	.928
MORBILIDAD GRADO 1-2	7 (17.9%)	6 (17.1%)	
MORBILIDAD GRADO 3-4	0 (0%)	0 (0%)	

**GRAFICO 15**

**MORBILIDAD TARDIA GASTROINTESTINAL POR GRUPO DE TRATAMIENTO**



En el análisis univariado de las variables clínicas y dosimétricas en relación a las tasas de morbilidad aguda GU se encontró relación estadísticamente significativa con el volumen de la vejiga que recibe la dosis prescrita a la próstata. El método de toma de biopsia para diagnóstico, no estuvo asociado a morbilidad aguda GU a pesar de la sospecha empírica de que pacientes sometidos a resección transuretral de la próstata pudieran tener más morbilidad aguda GU ( $p= 0.863$ ). Tampoco se encontró una asociación entre mayor volumen de vejiga que recibió dosis total ( $>70$  Gy), analizada como valor continuo ( $p= 0.991$ ) pero al tomar como referencia el 25% del volumen como valor de corte, se encontró una relación estadísticamente significativa ( $p= 0.036$ ). (Tabla 7).

**TABLA 7 VARIABLES CLINICAS/DOSIMETRICAS Y MORBILIDAD AGUDA GENITOURINARIA**

VARIABLES CLINICAS	SIN MORBILIDAD	CON MORBILIDAD	<i>p</i>
<b>EDAD</b>			
	67 ( $\pm 8.1$ )	67.8 ( $\pm 6.7$ )	.645
MENOR DE 70 AÑOS	11 (55%)	29 (53.7%)	.921
MAYOR DE 70 AÑOS	9 (45%)	25 (46.3%)	
<b>DIAGNOSTICO</b>			
RTUP	3 (15%)	9 (16.7%)	.863
BTR	17 (85%)	45 (83.3%)	
<b>COMORBILIDAD</b>			
NINGUNA	10 (50%)	28 (51.9%)	.887
DM2 Y/O HAS	10 (50%)	26 (48.1%)	
<b>GRUPO DE RIESGO</b>			
INTERMEDIO	2 (10%)	12 (22.2%)	.233
ALTO	18 (90%)	42 (77.8%)	
<b>BAT</b>			
NO	1 (5%)	11 (20.4%)	.111
SI	19 (95%)	43 (79.6%)	
<b>VOLUMEN DE LA VEJIGA QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
	22.7 ( $\pm 13.2$ )	26.1 ( $\pm 10.6$ )	.257
< 25%	14 (70%)	23 (42.6%)	.036
> 25%	6 (30%)	31 (57.4%)	

El análisis univariado de las variables clínicas y dosimétricas en función a las tasas de morbilidad aguda GI, no se encontró la asociación de esta con resección transuretral de la próstata (A pesar de que en estudio previo si se encontró asociación). Pacientes sometidos a este procedimiento tuvieron una tasa menor de morbilidad GI 17.1% (6 pacientes), mientras que pacientes sometidos a biopsia transrectal tuvieron mayor morbilidad 82.9% (29 pacientes) principalmente. El resto de las variables analizadas no tuvieron variaciones estadísticamente significativas. Hubo una tendencia a menor edad en el grupo con morbilidad, pero no fue estadísticamente significativos ( $p= 0.331$ ). El volumen de recto que recibió dosis total analizada como valor continuo ( $p= 0.557$ ) y tomando como corte 15% no presentó asociación estadísticamente significativa ( $p= 0.816$ ) (Tabla 8).

**TABLA 8 VARIABLES CLINICAS/DOSIMETRICAS Y MORBILIDAD AGUDA GASTROINTESTINAL**

VARIABLES CLINICAS	SIN MORBILIDAD	CON MORBILIDAD	<i>p</i>
<b>EDAD</b>			
	68.1 ( $\pm 6.5$ )	67 ( $\pm 7.8$ )	.493
MENOR DE 70 AÑOS	19 (48.7%)	21 (60%)	.331
MAYOR DE 70 AÑOS	20 (51.3%)	14 (40%)	
<b>DIAGNOSTICO</b>			
RTUP	6 (15.4%)	6 (17.1%)	.838
BTR	33 (84.6%)	29 (82.9%)	
<b>COMORBILIDAD</b>			
NINGUNA	20 (51.3%)	18 (51.4%)	.990
DM2 Y/O HAS	19 (48.7%)	17 (48.6%)	
<b>GRUPO DE RIESGO</b>			
INTERMEDIO	6 (15.4%)	8 (22.9%)	.413
ALTO	33 (84.6%)	27 (77.1%)	
<b>BAT</b>			
NO	4 (10.3%)	8 (22.9%)	.142
SI	35 (89.7%)	27 (77.1%)	
<b>VOLUMEN DEL RECTO QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
	17.9 ( $\pm 9.8$ )	16.6 ( $\pm 8.7$ )	.557
< 15%	19 (48.7%)	18 (51.4%)	.816
> 15%	20 (51.3%)	17 (48.6%)	

El análisis univariado de la morbilidad tardía GU en los 74 pacientes con seguimiento mayor a 6 meses, encontró diferencias estadísticamente significativas asociadas a estado tumoral y el volumen de la vejiga que recibió la dosis prescrita a la próstata. El volumen de vejiga que recibió la dosis total, al ser analizada con punto de corte del 25% de la vejiga, se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p= 0.047$ ) que está en relación directa a que a mayor volumen de vejiga radiado mayor morbilidad. (**Tabla 9**).

**TABLA 9 VARIABLES CLINICAS/DOSIMETRICAS Y MORBILIDAD TARDIA GENITOURINARIA**

VARIABLES CLINICAS	SIN MORBILIDAD	CON MORBILIDAD	<i>p</i>
<b>EDAD</b>			
	66.9 ( $\pm 7.8$ )	69.1 ( $\pm 5.1$ )	.216
MENOR DE 70 AÑOS	30 (60%)	10 (41.7%)	.138
MAYOR DE 70 AÑOS	20 (40%)	14 (58.3%)	
<b>DIAGNOSTICO</b>			
RTUP	9 (18%)	3 (12.5%)	.548
BTR	41 (82%)	21 (87.5%)	
<b>COMORBILIDAD</b>			
NINGUNA	29 (58%)	9 (37.5%)	.099
DM2 Y/O HAS	21 (42%)	15 (62.5%)	
<b>GRUPO DE RIESGO</b>			
INTERMEDIO	9 (18%)	5 (20.8%)	.771
ALTO	41 (82%)	19 (79.2%)	
<b>BAT</b>			
NO	7 (14%)	5 (20.8%)	.455
SI	43 (86%)	19 (79.2%)	
<b>VOLUMEN DE LA VEJIGA QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
	24.1 ( $\pm 12.3$ )	27.4 ( $\pm 9.1$ )	.248
< 25%	29 (58%)	8 (33.3%)	.047
> 25%	21 (42%)	16 (66.7%)	

El análisis univariado de las tasas de morbilidad tardía GI, y variables clínicas y dosimétricas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grados de morbilidad en 74 pacientes con seguimiento mayor a 6 meses. Respecto a las variables dosimétricas no hubo una tendencia a mayor morbilidad tardía grados a mayor volumen de recto que recibió dosis > 70 Gy que no fue estadísticamente significativo ( $p= 0.955$ ) y que tampoco fue estadísticamente significativa al tomar como valor de corte 15% del recto ( $p= 0.359$ ) (Tabla 10).

**TABLA 10 VARIABLES CLINICAS/DOSIMETRICAS Y MORBILIDAD TARDIA GASTROINTESTINAL**

VARIABLES CLINICAS	SIN MORBILIDAD	CON MORBILIDAD	<i>p</i>
<b>EDAD</b>			
	67.6 ( $\pm 7.1$ )	67.6 ( $\pm 7.1$ )	.975
MENOR DE 70 AÑOS	33 (54.1%)	7 (53.8%)	.987
MAYOR DE 70 AÑOS	28 (45.9%)	6 (46.2%)	
<b>DIAGNOSTICO</b>			
RTUP	9 (14.8%)	3 (23.1%)	.460
BTR	52 (85.2%)	10 (76.9%)	
<b>COMORBILIDAD</b>			
NINGUNA	32 (52.5%)	6 (46.2%)	.680
DM2 Y/O HAS	29 (47.5%)	7 (53.8%)	
<b>GRUPO DE RIESGO</b>			
INTERMEDIO	10 (16.4%)	4 (30.8%)	.230
ALTO	51 (83.6%)	9 (69.2%)	
<b>BAT</b>			
NO	10 (16.4%)	2 (15.4%)	.929
SI	51 (83.6%)	11 (84.6%)	
<b>VOLUMEN DEL RECTO QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
	17.3 ( $\pm 8.4$ )	17.2 ( $\pm 13.2$ )	.955
< 15%	29 (47.5%)	8 (61.5%)	.359
> 15%	32 (52.5%)	5 (38.5%)	

**TABLA 11 VARIABLES CLINICAS/DOSIMETRICAS DE MORBILIDAD GENERAL**

VARIABLES CLINICAS	SIN MORBILIDAD	CON MORBILIDAD	<i>p</i>
<b>EDAD</b>			
	68.5 (±6.6)	67.4 (±7.2)	.619
MENOR DE 70 AÑOS	6 (46.2%)	34 (55.7%)	.529
MAYOR DE 70 AÑOS	7 (53.8%)	27 (44.3%)	
<b>DIAGNOSTICO</b>			
RTUP	2 (15.4%)	10 (16.4%)	.929
BTR	11 (84.6%)	51 (83.6%)	
<b>COMORBILIDAD</b>			
NINGUNA	5 (38.5%)	33 (54.1%)	.306
DM2 Y/O HAS	8 (61.5%)	28 (45.9%)	
<b>GRUPO DE RIESGO</b>			
INTERMEDIO	1 (7.7%)	13 (21.3%)	.255
ALTO	12 (92.3%)	48 (78.7%)	
<b>BAT</b>			
NO	0 (0%)	12 (19.7%)	.081
SI	13 (100%)	49 (80.3%)	
<b>VOLUMEN DEL RECTO QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
	19.9 (±11)	16.8 (±8.9)	.280
< 15%	5 (38.5%)	32 (52.5%)	.359
> 15%	8 (61.5%)	29 (47.5%)	
<b>VOLUMEN DE LA VEJIGA QUE RECIBE DOSIS PRESCRITA A PROSTATA (%)</b>			
	25.1 (±14.7)	25.2 (±10.7)	.990
< 25%	8 (61.5%)	29 (47.5%)	.359
> 25%	5 (38.5%)	32 (52.5%)	

En el análisis multivariado para morbilidad tardía GU y GI, se analizaron, edad, tipo de procedimiento diagnóstico, haber recibido BAT, presencia de comorbilidades, así como parámetros dosimétricos (Volumen de vejiga y recto que recibieron > 70 Gy, dosis que recibió el 30% y el 50% de la vejiga y recto y dosis media). De este análisis se encontró que no existe ninguna asociación que fuera estadísticamente significativa con respecto a morbilidad tardía GU y GI.

Finalmente un paciente de 66 años con PSA inicial de 45 ng/mL, Gleason de 4+5=9 y T4 clasificado como de alto riesgo asignado al brazo de hipofraccionamiento presentó falla bioquímica tras 10 meses de terminar radioterapia, al estar recibiendo BAT adyuvante. Aunque cabe señalar que el objeto del presente estudio no es analizar la efectividad del tratamiento, considerando el control bioquímico.



## DISCUSION

Actualmente la hipótesis del  $\alpha/\beta$  bajo en cáncer de próstata ha estimulado el estudio de esquemas de hipofraccionamiento. El presente estudio evalúa la seguridad de un esquema de hipofraccionamiento al evaluar tolerancia y morbilidad tardía. De los resultados de este análisis preliminar, destaca que todos los pacientes terminaron.

En el 83.8% del total de pacientes se llegó a un diagnóstico histopatológico a través de biopsia transrectal de la próstata con niveles de PSA iniciales de 20.6 ng/mL ( $\pm$  18.7) mientras que 81.1% de los pacientes se clasificaron como riesgo alto, recibiendo BAT un 83.8% del total. Esto es acorde con las guías de la NCCN sobre diagnóstico y manejo de cáncer de próstata (46, 47). Hubo una tendencia no estadísticamente significativa a menor uso de BAT en el brazo de tratamiento hipofraccionado comparado al tratamiento estándar, posiblemente debido a que la decisión de ofrecer BAT en el grupo de riesgo intermedio varía dependiendo de la valoración del urólogo y el radio-oncólogo tratante y de forma secundaria al temor a la morbilidad cardiovascular y metabólica a largo plazo causada por el BAT considerando que la media de edad de toda la población fue de 67.64 años ( $\pm$  7.1), de los cuales un 48.6% (36 pacientes) presentaron DM2 y/o HAS (48). Aunque cabe señalar que la decisión de ofrecer o no BAT no se analizó de forma detallada en el presente estudio y en esta tendencia puede haber un sesgo no detectado. Se espera que al terminar el reclutamiento de pacientes la asignación aleatoria pueda compensar la variación en la asignación de BAT. Parámetros dosimétricos como curva de isodosis, y los volúmenes de recto y vejiga que reciben dosis total no

presentaron diferencias estadísticamente significativas debido a la homogeneidad de los parámetros técnicos de planeación independientemente de la dosis prescrita. Pero con respecto a la dosis recibida en el 30% y 50% del recto, y en el 30% y 50% vejiga presentaron diferencias estadísticamente significativas por las variantes anatómicas independientes de cada paciente.

En el análisis univariado no hubo diferencias estadísticamente significativas entre brazos de tratamiento y morbilidad aguda GU y GI. Para optimizar el análisis de esta se agrupo la morbilidad en dos grupos, 1 a 2 y 3 a 4, considerando que los grados 1 y 2 son clínicamente descritas como leves y los grados 3 - 4 son clínicamente relevantes y son los reportados en la literatura cómo graves. Dado que en el presente estudio no hubo morbilidad aguda o tardía grado 4 el grado 3 representa la morbilidad clínicamente relevante (13, 38, 39, 41, 42).

En el presente estudio la tasa global de morbilidad tardía GU y GI grados 1 y 2 en el grupo de hipofraccionamiento fue del 37.1% (13 pacientes) y 17.1% (6 pacientes) respectivamente mientras que las tasas globales de morbilidad tardía GU y GI grados 3 y 4 fue de 0 % (0 pacientes) y 0 % (0 pacientes) respectivamente por lo que la mayoría de los pacientes presentaron morbilidad tardía leve, es decir grado 1 - 2. Estos resultados se comparan favorablemente con las tasas publicadas de morbilidad tardía GU y GI que se describieron previamente para ambos brazos de tratamiento.

Se detecto en el análisis univariado que a mayor volumen de vejiga radiada (> 25%) se relaciona a morbilidad aguda GU. En un 45.7% de pacientes en el brazo de hipofraccionamiento y en un 53.8% de los pacientes en el brazo de

fraccionamiento estándar > 25% de la vejiga recibió > 70 Gy. Se ha publicado que el riesgo de morbilidad se incrementa a medida que se incrementa el volumen de vejiga que recibe > 65 Gy y se recomienda que el 50% de la vejiga no reciba más de 75.6 Gy (7, 21). Se ha publicado que hay variaciones entre los volúmenes delimitados en la tomografía al momento de la planeación y lo que sucede durante el tratamiento ya que múltiples factores modifican los volúmenes de vejiga y recto como la ingesta de líquidos, alimentos, la respiración o los movimientos peristálticos del recto (51, 52). Esto puede ocasionar que los volúmenes en el momento de la planeación se hubiera considerado habían sido irradiados a dosis altas durante el tratamiento recibieran menos dosis. Se ha asociado la RTUP con mayor incidencia de estenosis vesical posterior a radioterapia sin embargo esto no fue así en este estudio posiblemente debido al pequeño número de pacientes sometidos a este procedimiento (22, 44). Se ha asociado el tratamiento combinado de radioterapia y BAT a un incremento leve en la morbilidad aguda lo cual no se encontró en este estudio (49).

No se detectó en el análisis univariado una asociación entre la realización de RTUP y morbilidad GI. La combinación de BAT + RT se ha asociado a mayor tasa de morbilidad aguda GI, atribuido en parte a efectos GI de la Flutamida, sin embargo en el presente estudio no se encontró dicha asociación (49). En 51.4% de los pacientes en el brazo de hipofraccionamiento y 48.7% en el brazo de fraccionamiento estándar > 15% del recto recibió > 70 Gy. Se recomienda que no más del 25% del recto reciba más de 70 Gy y que no más de 60 Gy reciba el 60% del recto (7, 50). En el presente estudio no hubo asociación entre

volumen de recto que recibió > 70 Gy y mayor morbilidad GI. Como ya se describió previamente puede deberse a las variaciones existentes entre los volúmenes delimitados al momento de la planeación y variaciones en estos durante el tratamiento (51, 52).

Las tasas publicadas de morbilidad tardía GU y GI grados  $\geq 2$  son del 9% al 38% y del 14% al 26.5% respectivamente mientras que las tasa de morbilidad tardía GU y GI grados  $\geq 2$  para tratamientos hipofraccionados son del 2.5% al 5% y del 5% al 12% respectivamente (15, 38, 43, 44, 45, 53, 54). En este estudio no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de morbilidad tardía GU y GI y los brazos de tratamiento, con una tasa global del 28.2% (11 pacientes) y 17.9% (7 pacientes) respectivamente en el brazo de fraccionamiento estándar, mientras que en pacientes tratados con hipofraccionamiento las tasa de morbilidad GU y GI fue de 37.1% (13 pacientes) y de 17.1 % (6 pacientes). No se detectaron variables clínicas como antecedente de RTUP o uso de BAT asociadas a la morbilidad (22, 44, 49, 53, 54). Sin embargo se encontró una asociación entre morbilidad tardía GU y mayor volumen de vejiga que recibió más de 70 Gy, tomando como valor de corte 25% de vejiga que recibió más de 70 Gy. Tampoco se encontró asociación entre alguna variable clínica y morbilidad tardía GI. Al momento las tasas de morbilidad tardía se comparan favorablemente con las publicadas, sin embargo se requiere que un mayor número de pacientes con mayor seguimiento para poder valorar de forma adecuada esta variable por lo que estos resultados de morbilidad tardía hay que tomarlos con reserva.

Los análisis multivariados no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre morbilidad aguda GU y GI y variables clínicas y dosimétricas relevantes.

## **CONCLUSIÓN**

El tratamiento con radioterapia hipofraccionada en cáncer de próstata localizado es bien tolerado y no se asocia a mayor morbilidad tardía comparado a radioterapia con fraccionamiento estándar. Los resultados demuestran una excelente tolerancia al tratamiento donde todos los pacientes terminaron su tratamiento y la tasa global de morbilidad tardía GU y GI clínicamente relevante fue muy baja de forma global como para el brazo de hipofraccionamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Zelefsky, Eastham, Sartor, Kantoff: Cancer of the Prostate in Cancer: Principles and Practice of Oncology, Lippincott 8<sup>th</sup> Ed. 2008, pp 1392 - 1452
- 2 Zelefsky, Valicenti, Hunt & CA Perez: Low-Rick Prostate Cancer in Principles and Practice of Radiation Oncology, Lippincott 5<sup>th</sup> Ed. 2007, pp 1439 - 1482
- 3 Kuban, Potters, Lawton, Pisansky: Prostate Cancer in Clinical Radiation Oncology, Churchill – Livingston, 2<sup>nd</sup> Ed. 2005, pp 1161 - 1236
- 4 Greene, Compton, Fritz, Shah, Winchester: Chapter 34 Prostate in AJCC Cancer Staging Atlas, Springer Science 1<sup>st</sup> Ed. 2006, pp 293 - 301
- 5 <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm>
- 6 D'Amico AV, Whittington R, Walkowicz SB, Schultz D, Blank K, 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
- 7 Stein, Boehmer, Kuten: Radiation Therapy in Prostate Cancer in Prostate Cancer, Springer 1<sup>st</sup> Ed. 2007, pp 179 - 199
- 8 Swanson GP, Riggs MW, Earle JD. Long-term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:406-411
- 9 Roach M 3<sup>rd</sup>, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 965-974
- 10 Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. Radiother Oncol 2007; 84: 197-215
- 11 Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352: 1977-1984

12 Larré S, Salomon L, Abbou CC. Choices for Surgery in Prostate Cancer in Prostate Cancer, Springer 1<sup>st</sup> Ed. 2007, pp 164 – 178

13 Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol 2004; 172: 910 – 914

14 Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994; 152:1 850 – 1857

15 Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001; 28: 555 – 565

16 Messing EM, Manola J, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy for node-positive prostate cancer at 10 years results of EST 3886. ASCO 2004; 4570:398

17 Ward JF, Zincke H. Radical prostatectomy for the patient with locally advanced prostate cancer. Curr Urol Rep 2003; 4: 196 – 204

18 Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, Hunt M, Kaplan E, et al. Conformal technique doses escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen > or = 10 ng/mL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 861 – 868

19 Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Uzzo RG, et al. Prostate cancer radiotherapy dose response: an update for the fox chase experience. J Urol 2004; 171: 1132 – 1136

20 Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001; 166: 876 – 881

21 Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M 3<sup>rd</sup>, Vijayakumar S, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 391 – 402

22 Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, Lombardi D, Fuks Z. Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 643 - 647

23 Roach M 3<sup>rd</sup>, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904 – 1911

24 Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3 – 12

25 Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097 – 1105

26 Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6132 – 6138

27 Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233 – 1239

28 Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 23: 1192 – 1199

29 Dearnaley DP, Hall E, Lawrance D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *B J Cancer* 2005; 92: 488 – 498

30 Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990 – 1996



- 31 Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of Seminars in Radiation Oncology. *Sem Rad Oncol* 2008; 18(4): 215-222.
- 32 Fowler JF: Practical Time-Dose Evaluations, or How to Stop Worrying and Learn to Love Linear Quadratics in *Technical Basis of Radiation Therapy*, Springer 4<sup>th</sup> Ed. 2006, pp 3 - 31
- 33 Miles EF, Lee WR. Hypofractionation for Prostate Cancer: A Critical Review. *Sem Rad Oncol* 2007; 18(1): 41-47.
- 34 Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1095 – 1101.
- 35 Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio) similar to late-responding tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 6 – 13.
- 36 Collins CD. Radical external beam radiotherapy for localized carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3: 358 (letter).
- 37 Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: Five-year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1254 – 1259.
- 38 Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 988 – 993.
- 39 Soete G, Arcangeli S, De Meerleer G. Phase II study of a four-week hypofractionated external beam radiotherapy regime for prostate cancer: report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2006; 80: 78 – 81.
- 40 Martin JM, Bayley A, Bristow R. A prospective study of hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S35 – S36.
- 41 Ritter MA, Forman JD, Petereit DG. Dose-per-fraction escalation for localized prostate cancer: A multi-institutional phase I/II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66: S11.

42 Lukka H, Hayter C, Warde P. A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S126.

43 Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 706 - 713

44 Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, slot A, Tabak H, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1019 – 1034

45 Ritter M. Rationale, Conduct, and Outcome Using Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer: A Critical Review. *Sem Rad Oncol* 2008; 18(1): 249-256.

46 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#detection](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection)  
NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology – Prostate Cancer Early Detection

47 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site) NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology – Prostate Cancer

48 Alibhai SMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, et al. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Cardiovascular Disease and Diabetes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3452 - 3458

49 Fransson P, Lund JA, Damber JE, Klepp O, Wiklund F, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG/SFU-3, an open label, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 370-80

50 Koper PCM, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Jansen PP, Hart GAM, et al. Impact of Volume and Location of Irradiated Rectum Wall on Rectal Blood Loss After Radiotherapy of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1072 – 1082

51 Langen KM, Jones DT. Organ Motion and its Management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 265 - 278

52 Antolak JA, Rosen II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate Target Volume Variations During a Course of Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 661-672.

53 Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, et al. Complications From Radiotherapy Dose Escalation in Prostate Cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 635 – 642.

54 Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, et al. Long Term Tolerance of High Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2460 – 2468.

55 Zubizarreta EH, Poitevin A, Levin CV. Overview of Radiotherapy Resources in Latin America: a Survey by the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Radiother Oncol* 2004; 73: 97 – 100.

## ANEXO 1 ESCALA DE GLEASON Y ETAJIFICACIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA

### GRADO HISTOLÓGICO - ESCALA DE GLEASON

Se asignan una puntuación al patrón primario (el predominante en el tejido) y uno secundario. Dichas puntuaciones son sumadas para obtener una puntuación total, por lo que las puntuaciones posibles son de 2 a 10. Si se detecta un solo patrón, deben reportarse ambas puntuaciones (4).

GX	No puede determinarse el grado.
G1	Bien diferenciado (anaplasia leve) (Gleason 2-4)
G2	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6)
G3-4	Pobremente diferenciado/indiferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).

### ETAJIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

#### TUMOR PRIMARIO (T)

##### **Clínico**

TX El tumor primario no puede ser valorado.

T0 No evidencia de tumor primario.

T1 Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible por imagen.

T1a Hallazgo histológico incidental de tumor en 5% o menos de tejido resecado.

T1b Hallazgo histológico incidental de tumor en más de 5% de tejido resecado.

T1c Tumor identificado por biopsia (por ejemplo, por elevación de PSA).

T2 Tumor confinado dentro de la próstata.

T2a Tumor involucra una mitad de un lóbulo o menos.

T2b Tumor involucra más de una mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

T2c Tumor involucra ambos lóbulos.

T3 Tumor se extiende a través de la cápsula de la próstata.

T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b Tumor invade las vesículas seminales.

T4 Tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: cuello de la vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica (4).

##### **Patológico (pT):**

pT2 Confinado al órgano.

pT2a Unilateral, en una mitad de un lóbulo o menos.

pT2b Unilateral, involucra más de una mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

pT2c Enfermedad bilateral.

pT3 Extensión extraprostática.

pT3a Extensión extraprostática.

pT3b Invasión de vesículas seminales.

pT4 Invasión de vejiga y/o recto.

## **GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)**

### ***Clínico***

NX Los ganglios linfáticos regionales no fueron valorados.

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

### ***Patológico***

pNX Ganglios regionales no fueron examinados.

pN0 No ganglios regionales positivos.

pN1 Metástasis en ganglios regionales.

## **METÁSTASIS A DISTANCIA (M)**

MX No pueden evaluarse metástasis a distancia (no evaluadas por cualquier modalidad).

M0 No metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Ganglio linfáticos no regionales.

M1b Hueso(s)

M1c Otro(s) sitio(s) con o sin enfermedad ósea.

<b>ETAPAS</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2,3-4
	T1b	N0	M0	Cualquier grado
	T1c	N0	M0	Cualquier grado
	T1	N0	M0	Cualquier grado
	T2	N0	M0	Cualquier grado
III	T3	N0	M0	Cualquier grado
IV	T4	N0	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

**ANEXO 2 TABLAS DE MORBILIDAD DE LA RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG).**

**TABLA DE MORBILIDAD AGUDA**

	0	1	2	3	4
TRACTO GASTROINTESTINAL INFERIOR (GI) (INCLUYE PELVIS).	Sin cambios .	Incremento en la frecuencia o cambios en la calidad de los hábitos intestinales que no requieren medicamentos. Molestias rectales que no requieren analgésicos.	Diarrea que requiere medicamentos parasimpáticos (ejemplo: lomotil). Descarga mucosa que no requiere limpiarse. Dolor abdominal o rectal que requiere analgésicos.	Diarrea que requiere apoyo parenteral. Descarga de moco o sangre severa que requiere limpieza. Distensión abdominal (radiografía de abdomen demuestra asas intestinales distendidas).	Obstrucción aguda o subaguda, fístula o perforación. Sangrado GI que requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión por sonda o colostomía.
GENITOURINARIO. (GU)	Sin cambios .	Incremento al doble de la frecuencia en la micción o nicturia en comparación a los hábitos previos al tratamiento. Disuria, urgencia urinaria que no requiere medicamentos.	Frecuencia en la micción o nicturia que es menos frecuente que cada hora. Disuria, urgencia urinaria, espasmo vesical que requiere anestésicos locales (ejemplo: fenazopirimida).	Frecuencia en la micción con urgencia y nicturia cada hora o más frecuente. Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere narcóticos regulares o frecuentes. Hematuria macroscópica con o son coágulos.	Hematuria que requiere transfusión. Obstrucción aguda de la vejiga no secundaria a un coágulo, ulceración o necrosis.

**Toda morbilidad que cause muerte es grado 5.**

TABLA DE MORBILIDAD CRÓNICA

	0	1	2	3	4
TRACTO GASTROINTESTINAL - GI. (INCLUYE PELVIS).	Sin cambios.	Diarrea leve. Cólico leve. Descarga o sangrado rectal leve.	Diarrea y cólico moderado. Descarga mucosa rectal excesiva o sangrado intermitente.	Obstrucción o sangrado que requiera cirugía.	Necrosis, perforación o fístula.
GENITOURINARIO. (GU)	Sin cambios.	Atrofia epitelial leve. Telangiectasia menor (hematuria microscópica).	Frecuencia urinaria moderada. Telangiectasias generalizadas. Hematuria macroscópica intermitente.	Frecuencia urinaria severa y disuria. Telangiectasias severas generalizadas (frecuentemente con petequias). Hematuria frecuente. Reducción en la capacidad de la vejiga (< 150 cc).	Necrosis. Contracción de la vejiga (capacidad < 100 cc). Cistitis hemorrágica severa.

Toda morbilidad directamente relacionada a muerte es grado 5.

ANEXO 3 - CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA C.M.N. S XXI

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA  
PROCEDIMIENTOS DE RADIO - ONCOLOGÍA**

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Nombre del representante legal, familiar o allegado \_\_\_\_\_

De \_\_\_\_\_ años de edad, en calidad de \_\_\_\_\_.

Por medio de la presente manifiesto se me explicó a mi entera satisfacción el (los) procedimiento (s), al (los) que me han de someter; por lo tanto autorizo a los médicos del servicio de: RADIO - ONCOLOGÍA y a sus asistentes a realizar la siguiente intervención:

TRATAMIENTO CON RADIACIONES, 25 O 41 FRACCIONES POR CÁNCER DE PRÓSTATA

LOCALIZADO CON O SIN BLOQUEO ANDROGÉNICO.

**Así mismo he tenido la oportunidad de formular las preguntas referentes a los diagnósticos, el pronóstico, las alternativas de tratamiento, beneficios y sus posibles complicaciones entre los que se encuentran:**

TOXICIDAD AGUDA: DIARREA, DISURIA, IMPOTENCIA SEXUAL, FATIGA, HEMATURIA O RECTORRAGIA EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS LEVE. TOXICIDAD TARDÍA: HEMATURIA Y RECTORRAGIA QUE EN RAROS CASOS PUEDE REQUERIR TRANSFUSIÓN O CIRUGIA (COLOSTOMIA). IMPOTENCIA SEXUAL. ESTENOSIS URINARIA QUE EN ALGUNOS CASOS PUEDE REQUERIR CIRUGIA. RIESGO MUY RARO DE NEOPLASIA SECUNDARIA.

Así como para atender cualquier contingencia que se pudiera presentar durante la realización del procedimiento planeado, y de ser necesaria la intervención de otros especialistas que al momento sea justificado bajo los principios éticos y científicos de la práctica médica, atendiendo al principio de libertad prescriptiva, lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM - 168 - SSA1 - 1998 del expediente clínico.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y Firma del Médico Tratante

Nombre y Firma del Familiar Responsable      Nombre y Firma del Testigo.

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



#### ANEXO 4 TABLA DE ASIGNACIÓN ALEATORIA DE PACIENTES

GRUPO DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR	
01	52
02	53
04	58
08	60
10	61
11	66
13	68
14	69
15	71
16	72
17	73
28	74
31	75
32	77
33	80
35	82
37	83
41	84
42	86
43	87
46	90
47	92
49	93
51	96

GRUPO DE TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO	
03	45
05	48
06	50
07	54
09	55
13	56
18	57
19	59
20	62
21	63
22	64
23	65
24	67
25	70
26	76
27	78
29	79
30	81
34	85
36	88
38	89
39	91
40	94
44	95

#### ANEXO 4 TABLA DE ASIGNACIÓN ALEATORIA DE PACIENTES

GRUPO DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR	
98	155
99	156
100	159
104	160
109	162
111	164
113	166
114	167
117	168
119	170
121	171
123	174
124	176
128	177
129	179
130	181
134	183
137	184
139	186
142	187
144	188
146	190
147	194
149	196
152	199
153	

GRUPO DE TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO	
97	145
102	150
103	151
105	154
106	157
107	158
108	161
110	163
112	165
115	169
116	172
118	173
120	175
122	178
125	180
126	182
127	185
131	189
132	191
133	192
135	193
136	195
138	197
140	198
141	200
143	

## ANEXO 5

**FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NSS:			EDAD:
Dx POR:	RTUP <input type="checkbox"/>	Bx TRANSRECTAL <input type="checkbox"/>	OTRO:
		DM2	HAS

**GRUPO DE RIESGO INICIAL:**

BAJO <input type="checkbox"/>	INTERMEDIO <input type="checkbox"/>	ALTO <input type="checkbox"/>
PSA INICIAL:	GLEASON:	ETAPA

**BAT**

BAT: SI / NO	INICIO DE BAT:	FIN DE BAT:
--------------	----------------	-------------

**RT PORT:**

INICIO DE RT:	FIN DE RT:
---------------	------------

**RT HIPOFx:**

INICIO DE RT:	FIN DE RT:
---------------	------------

**¿TERMINO TRATAMIENTO ASIGNADO?**

SI / NO	SI SUSPENDIO TRATAMIENTO ¿POR QUE?:			
NADIR DE PSA		FECHA:		
FALLA BIOQUIMICA	SI / NO		INTERVALO LFB	FECHA
PSA 01		FECHA:		
PSA 02		FECHA:		
PSA 03		FECHA:		
PSA 04		FECHA:		
PSA 05		FECHA:		
PSA 06		FECHA:		
PSA 07		FECHA:		
PSA 08		FECHA:		
PSA 09		FECHA:		
PSA 10		FECHA:		

**MORBILIDAD AGUDA:**

RECTORAGIA	0	2	3	4	5
DIARREA	1	2	3	4	5
DOLOR RECTAL	1	2	3	4	5
ESPASMO VESICAL/ESTENOSIS	1	2	3	4	5
DISURIA	1	2	3	4	5
POLIURIA	1	2	3	4	5
OTRAS:	1	2	3	4	5

**MORBILIDAD TARDÍA:**

RECTORAGIA	1	2	3	4	5
DIARREA	1	2	3	4	5
DOLOR RECTAL	1	2	3	4	5
ESPASMO VESICAL/ESTENOSIS	1	2	3	4	5
DISURIA	1	2	3	4	5
POLIURIA	1	2	3	4	5
OTRAS:	1	2	3	4	5

## PLANEACIÓN

CURVA DE ISODOSIS:		RECTO 50%:	
DOSIS PROSTATA MAX:		VEJIGA 50%:	
DOSIS PROSTATA MEDIA:		VEJIGA 30%	
		CRUCE RECTO:	
		CRUCE VEJIGA:	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SURORIENTE DEL D.F.

FECHA 27/09/2010

**DR.(A). JUDITH HUERTA BAHENA**

**P R E S E N T E**

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

**"ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA VS RADIOTERAPIA CON FRACCIONAMIENTO ESTÁNDAR EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO. ANÁLISIS DE TOLERANCIA Y MORBILIDAD TARDÍA"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de 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-2010-3602-17

ATENTAMENTE

**DR.(A). PEDRO ESCUDERÓ DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud num 3602

IMSS