



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MASTER

Radioterapia post operatoria hipofraccionada versus normofraccionada en pacientes con cáncer prostático.

Alumno: José Manuel García Ramírez.

Tutor: Jorge Peris García.

Máster Universitario en investigación en Medicina Clínica 2018-2019

RESUMEN/PALABRAS CLAVE

Objetivo: evaluar la evolución de los pacientes con cáncer prostático post-operados tratados con radioterapia (RT) hipofraccionada versus normofraccionada.

Material y métodos: estudio de cohorte retrospectivo de pacientes tratados con radioterapia de intensidad modulada. Valorados en sobrevida libre de recaída bioquímica (SLRB) con antígeno prostático específico (PSA), y escala CTCAE versión 4 para la toxicidad genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI). La SLRB se analizó con método de Kaplan y Meier, la comparación univariada con log Rank test y la comparación multivariada con regresión de Cox. La evaluación de toxicidad entre ambos esquemas de radiación se realizó con Chi cuadrado en análisis univariado y regresión logística en análisis multivariado.

Resultados: Se analizaron 87 casos recogidos entre Enero de 2015 y Mayo de 2019. Con RT hipofraccionada (n:40), se obtuvo una media de SLRB de 45.08 meses (IC 95%, 41.99-48.18), con RT normofraccionada (n:47) una media de SLRB de 48.59 meses (IC 95%, 44.19-52.99) p valor=0,68. El análisis de regresión de Cox la SLRB para hipofraccionamiento fue HR 0.53 (IC 95%, 0.11-2.38) con p valor= 0,40. Respecto a efectos adversos moderados/severos, la RT hipofraccionada con toxicidad GU aguda, RR 2.07 (IC 95%, 0.76-5.54) p= 0,15; toxicidad GU crónica RR 0.60 (IC 95%, 0.17-2.21) p= 0,45. Toxicidad GI aguda, RR 1.12 (IC 95%, 0.27-4,54) p= 0,87 y toxicidad GI crónica, RR 6.67 (IC 95%, 0.87-50.79) p= 0.06.

Conclusiones: No hay diferencia en SLRB entre ambos esquemas de radiación. La RT hipofraccionada presenta una mayor toxicidad GI crónica.

Palabras clave:

Cáncer prostático, prostatectomía, radioterapia hipofraccionada, radioterapia de intensidad modulada.

ABSTRACT/KEY WORDS

Objective: evaluate the evolution of post-operated prostate cancer patients treated with hypofractionated versus normofractionated radiotherapy (RT).

Material and methods: retrospective cohort study of patients treated with intensity modulated radiation therapy. Assessed in biochemical failure free survival (SFFB) with prostate specific antigen (PSA), and CTCAE version 4 scale for genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicity. The SFFB was analyzed with the method of Kaplan and Meier, the univariate comparison with log Rank test, the multivariate comparison with Cox regression. The toxicity assessment between both radiation schemes was performed with Chi square in univariate analysis and logistic regression in multivariate analysis.

Results: 87 cases collected between January 2015 and May 2019 were analyzed. With hypofractionated RT (n: 40), average SFFB of 45.08 months (95% CI, 41.99-48.18), with normofractionated RT (n: 47) mean SFFB of 48.59 months (95% CI, 44.19-52.99) p value = 0.68. The Cox regression analysis, the SFBB for hypofractionation HR 0.53 (95% CI, 0.11-2.38) with p value = 0.40. Regarding moderate/severe adverse effects, hypofractionated radiotherapy in acute GU toxicity, RR 2.07 (95% CI, 0.76-5.54) p = 0.15; Chronic GU toxicity RR 0.60 (95% CI, 0.17-2.21) p = 0.45. Acute GI toxicity, RR 1.12 (95% CI, 0.27-4.54) p = 0.87 and chronic GI toxicity, RR 6.67 (95% CI, 0.87-50.79) p = 0.06.

Conclusions: There is no difference in SFFB between both radiation schemes. Hypofractionated radiation therapy has a higher chronic GI toxicity.

Keywords:

Prostate cancer, prostatectomy, hypofractionated radiation therapy, intensity modulated radiation therapy.

INDICE

Aspectos preliminares

- RESUMEN/PALABRAS CLAVE 2
- ABSTRACT/KEY WORDS.....3

Cuerpo TFM

- INTRODUCCION. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTION.....5
- HIPOTESIS.....11
- OBJETIVOS.....11
- METODOLOGIA.....12
 - Diseño.....12
 - Sujetos.....12
 - Tamaño muestral y procedimiento.....12
 - Variables de estudio.....14
 - Recogida de variable.....17
 - Análisis de datos.....17
 - Dificultades y limitaciones.....17
- PLAN DE TRABAJO.....18
- ASPECTOS ETICOS.....19
- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....19
- PRESUPUESTO.....19
- RESULTADOS.....20

Bibliografía.....30

Anexos.....34

Glosario.....38

INTRODUCCION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

- Introducción

-Justificación.

Un esquema de radiación hipofraccionado equivalente a un esquema normofraccionado en control tumoral y toxicidad es deseable, demostrar su aplicación justificaría su uso en nuestro medio.

-Identificación del problema.

Existe incertidumbre de radioterapia (RT) hipofraccionada en control tumoral y toxicidad en casos post prostatectomía.

-Estado de la cuestión

El cáncer de próstata es el más común en varones, con una incidencia aproximada de 1.6 millones de casos en 2015¹. La prostatectomía es una opción de tratamiento en hombres con neoplasia localizada y expectativa de vida mayor a 10 años², mejora la sobrevida global respecto a la estrategia de observar y esperar³. El patrón de falla postquirúrgico más común es local⁴, y del 15 al 30% de casos desarrollan elevación del antígeno prostático específico (PSA) (recaída bioquímica)⁵. En 3 estudios aleatorizados se demostró que la RT postoperatoria mejora el control local, la sobrevida libre de recaída bioquímica (SLRB)^{6,7} y reduce el riesgo de metástasis distal⁸.

La RT postoperatoria se divide en dos categorías. La primera se denomina RT adyuvante, y se indica en casos con extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales y margen quirúrgico positivo. La segunda denominada RT de salvamento se indica en casos de falla bioquímica, es decir, elevación del PSA por $>0.20\text{ng/mL}$ y corroborado con segunda confirmación⁹.

Los sitios de tratamiento con RT son el lecho prostático, y en caso de factores pronósticos adversos se incluyen los ganglios linfáticos^{10,11}. Las dosis se expresa en Gray (Gy), la recomendación a lecho prostático es de 66 a 70 Gy y a ganglios linfáticos de 45 a 50 Gy¹².

Un esquema de radiación normofraccionado consiste en otorgar una sesión por día de 1.8 a 2 Gy (Lunes a Viernes) lo que requiere un tiempo total de tratamiento de 7 a 8 semanas.

La sensibilidad de los tejidos al “fraccionamiento” es representada por el valor α/β , el cual es alto (>10 Gy) para tejidos sanos de respuesta rápida y bajo (<5 Gy) para tejidos sanos de respuesta tardía. Para cáncer prostático se han sugerido valores α/β entre 1 a 2 Gy, por tanto la RT hipofraccionada podría conferir ventaja radiobiológica, ya que tiene una sensibilidad menor que los tejidos circundantes. Formular esquemas más cortos (hipofraccionados) consiste en aumentar la dosis por día >2 Gy, y se divide en hipofraccionamiento leve (2-3 Gy por sesión), moderado (3-5 Gy por sesión) y extremo (>5 Gy por sesión), a mayor dosis aumenta el riesgo de toxicidad tardía¹³.

Para conocer la equivalencia entre esquemas de radiación, se utiliza la dosis biológica efectiva (BED, biological effective dose) y la dosis equivalente en 2 Gy (EQD2)¹⁴. Para una prescripción de radiación hipofraccionada de 64.4 Gy en 28 sesiones (2.3 Gy por sesión) tendríamos una dosis total de 64.4 Gy, con un valor α/β de cáncer prostático de 1.5, y una dosis por sesión de 2.3 Gy. Aplicado a la ecuación (EQD2):

$$\text{EQD2} = (\text{Dosis total}) (\alpha/\beta + \text{dosis sesión}/2 + \alpha/\beta)$$

$$\text{EQD2} = (64.4\text{Gy}) (1.5 + 2.3\text{Gy}/2\text{Gy} + 1.5)$$

$$\text{EQD2} = 69.92\text{Gy} \text{ (dosis equivalente normofraccionada).}$$

Para la aplicación de RT es importante respetar las tolerancias de órganos sanos como vejiga, recto, colon, intestino delgado, bulbo peniano¹⁵, y seguir las definiciones de los volúmenes a radiar descritos en los atlas internacionales de delineación^{16,17}.

Las técnicas radioterapia de intensidad modulada (IMRT, *Intensity Modulated Radiation Therapy*) y sus derivados son recomendables por su alta precisión y protección a tejidos circundantes, asociado a guía por imagen que consiste en realizar antes de cada tratamiento una tomografía de haz cónico (*cone beam*) para evaluar el llenado de la vejiga, vaciamiento rectal y focalizar de los sitios que recibirán la dosis de radiación¹⁸.

En la prescripción de RT se denota la dosis total/dosis por sesión, por ejemplo 64.4 Gy/2.3Gy (es decir, 28 sesiones). Nomenclatura que se empleará en la descripción de los estudios más relevantes acerca de RT hipofraccionada.

El escalamiento de dosis a lecho prostático es factible otorgando hasta 2.5 Gy por sesión.

En un estudio fase II en 25 pacientes tratados con IMRT, se evaluó el escalamiento de dosis, con prescripciones a lecho prostático de 59.7 Gy/2.39 Gy, 61.25 Gy/2.45 Gy y 62.5 Gy/2.5 Gy. El seguimiento medio fue 19 meses (6-36 meses), con toxicidad aguda grado 1= 52% y grado 2= 48%. La dosis más recomendable fue 62.5 Gy/2.5 Gy por sesión¹⁹.

Cabe destacar que la toxicidad encontrada es de tipo genitourinario (GU) (cistitis, hematuria, estenosis uretral e incontinencia urinaria) y gastrointestinal (GI) (proctitis, enteritis y rectorragia). De acuerdo a escala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) se divide en grados de la siguiente manera. Grado 1, con síntomas leves que no requieren intervención, solo observación. Grado 2, síntomas moderados, con indicación de intervención local o no invasiva. Grado 3, síntomas severos o medicamento significativos que no ponen en riesgo la vida de inmediato, pero requieren de hospitalización. Grado 4, síntomas que ponen en riesgo la vida, requieren intervención urgente. Grado 5, muerte relacionada al evento adverso²⁰.

Los reportes de toxicidad aguda (efectos que se presentan durante el tratamiento y hasta 3 meses de concluido el mismo) de grado 1 y 2 son razonables

En el estudio *Priamos-1*, se utilizaron dosis 54 Gy/3 Gy a lecho prostático con IMRT, con toxicidad aguda gastrointestinal (GI) grado 1= 56.4%, grado 2= 17.9%; toxicidad aguda GU grado 1= 35.9%, urgencia urinaria= 23.1%, en dicho estudio la evaluación se realizó a las 10 semanas de haber concluido el tratamiento²¹.

En un estudio Fase I-II, utilizando tomoterapia, con dosis a lecho prostático de 58 Gy/2.9 Gy y seguimiento a 25 meses se reportó toxicidad aguda GU grado 2= 15.6% y GI= 7%, específicamente proctitis grado 2= 0% y estenosis uretral tardía en 8%²².

Los reportes de toxicidad crónica (efectos que se presentan después de 3 meses de concluir la radioterapia) son heterogéneos.

En un estudio de cohortes se incluyeron 247 pacientes tratados con RT hipofraccionada (n= 247), utilizando técnicas de radiación tridimensional (RT3D) e IMRT. Las dosis a lecho prostático fueron de 65.8 Gy/2.35 Gy, 72.8 Gy/2.55 Gy, 58 Gy/2.90 Gy). A 98 meses de seguimiento, 68 casos con estenosis uretral, 30 con hematuria macroscópica y 47 con incontinencia urinaria grado 3. La toxicidad crónica GU a 5 años con hipofraccionamiento fue de 18.1%. En análisis multivariado la toxicidad fue dependiente de la dosis por fracción y la hipertensión arterial sistémica²³.

Otro estudio de cohortes con 56 pacientes tratados con IMRT y guía por imagen, se utilizaron dosis a lecho de 65 Gy/2.5 Gy, (además se incluyeron 2 casos con terapia anticoagulante y 32 con antiplaquetarios), a seguimiento medio de 48 meses, se reportó hematuria macroscópica en 28% ²⁴.

En casos que ameritan inclusión ganglionar las técnicas de IMRT se asocian con menor toxicidad.

En otro estudio de cohorte (n= 172), se prescribieron dosis a lecho prostático de 64.4 Gy a 70 Gy/2.6 Gy, para ganglios linfáticos dosis de 50.4 a 54 Gy/2 Gy. Se utilizaron técnicas de RT3D vs IMRT. Toxicidad aguda (grado 2) GU fue 12.3% vs 6.6% (p= 0.19), toxicidad GI 22.2% vs 6.6% (p= 0-004), entre RT3D e IMRT respectivamente ²⁵.

La indicación de RT por falla bioquímica es variable en los estudios.

En un estudio de cohorte (n= 108), con técnica de IMRT, se indicó la radiación con niveles de PSA >0.1 ng/mL. Se Utilizaron dosis a lecho de 65Gy/2.5Gy, y dosis a ganglios de 52 a 56Gy/2Gy. Con seguimiento medio a 32.4meses, la SLRB fue 67%²⁶.

En un estudio prospectivo fase I-II. (n= 30), con técnica IMRT e indicación solo con elevación de PSA, se utilizaron dosis solo a lecho prostático de 51 Gy/3 Gy. A seguimiento medio 24 meses, la falla bioquímica fue de 17%²⁷.

No existen estudios aleatorizados comparativos entre RT hipofraccionada y normofraccionada, dos estudios retrospectivos han aportado resultados y son los siguientes.

En el estudio fase II de *Massaccesi et al*, se incluyeron 49 pacientes con hipofraccionamiento utilizando IMRT entre 2008 a 2012, la comparación con normofraccionamiento se hizo con 52 casos tratados entre 2003 a 2008. Los efectos adversos se midieron con escala RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). La toxicidad aguda grado 2 GU fue 9,6% versus 28%, toxicidad grado 2 GI fue 32.6% versus 26.9% para hipofraccionamiento versus normofraccionamiento respectivamente, estenosis uretral que ameritó cirugía fue de 1.9% en ambos grupos²⁸.

En el estudio de *Tandgerb et al*, se incluyeron 167 casos y 294 casos para hipo y normofraccionamiento. La toxicidad aguda se valoró con escala CTCAE versión 4.0 y la toxicidad crónica con escala RTOG. Se realizó un seguimiento medio de 38.6 meses, observándose una toxicidad aguda grado 2 GU 22% vs 8% (p= 0.0001), y una toxicidad crónica grado 3 GU 11% vs 4% (p=0.0081) para hipofraccionamiento versus normofraccionamiento. No hubo diferencias en la toxicidad GI. La SLRB a 4 años para hipofraccionamiento fue 78% (95% IC, 69.4-85) y para normofraccionamiento fue 65% (95% IC, 57.6-71.1), p= 0.0038, en el análisis multivariado no hubo diferencias²⁹.

Dentro de cada estudio existe variación en sus escalas de valoración de toxicidad, esquemas de radio-equivalencias, técnicas de radiación y actualmente no existe un esquema hipofraccionado categóricamente definido.

En una revisión sistemática con inclusión de 17 estudios prospectivos y retrospectivos, un total de 1208 pacientes y con seguimiento medio de 30 meses, se encontró evidencia de toxicidad aguda severa GU en 0-3%. La toxicidad tardía grado >2 GI en 0-66% y la GU entre 7.3 y 18.1%. En 6 estudios se reportó la SLRB, siendo a 3,4 y 5 años de 67%, 75% y 86.5%³⁰.

En otra revisión sistemática de 14 estudios (total 918 pacientes) se encontraron datos de toxicidad tardía GU grado 3 en 14-39% al utilizar dosis por sesión entre 2.5 a 3.1 Gy. La toxicidad tardía GI grado 3 en 3.6%³¹.

Finalmente, el hipofraccionamiento extremo (dosis >5 Gy por sesión) se encuentra en exploración con resultados alentadores.

En un estudio Fase I (n= 24 pacientes) se analizó el escalamiento de dosis a lecho prostático con prescripciones de 54 Gy/3.6 Gy, 47 Gy/4.7 Gy y 35.5 Gy/7.1Gy. La media de seguimiento fue de 14.1 meses, donde se observó toxicidad rectal grado 2 transitoria en todos los niveles de dosis y no se observó toxicidad grado 3 de ningún tipo, concluyendo que es factible el escalamiento de dosis a 7.1 Gy en 5 sesiones³².



Pregunta PICO.

¿Cuál es la evolución de los pacientes con cáncer prostático post-operados tratados con RT hipofraccionada versus normofraccionada?

P: pacientes con cáncer prostático, I: RT hipofraccionada, C: RT normofraccionada, O: SLFB, toxicidad aguda y crónica.

- Hipótesis

Hipótesis nula: no existen diferencias en evolución entre ambos esquemas de radiación

Hipótesis alternativa: existe diferencia en evolución entre ambos esquemas de radiación.

- Objetivos

Objetivo principal:

1. Evaluar la evolución en pacientes con RT hipofraccionada vs normofraccionada a través del control bioquímico y los efectos adversos.

Objetivos específicos:

1. Comparar la SLFB entre ambos esquemas de radiación.
2. Comparar la toxicidad aguda y crónica entre ambos esquemas de radiación.
3. Describir las características clínico patológicas que justifican la RT.

METODOLOGIA O MATERIAL Y METODOS

–Estudio de cohorte retrospectivo realizado en un centro oncológico en la ciudad de Querétaro, México. Ejecución entre Enero 2019 hasta Septiembre de 2019.

– Sujetos:

Población diana: hombres con cáncer prostático tratados con prostatectomía con o sin disección ganglionar.

Población accesible: pacientes tratados con RT en CancerCenterTec100 de Querétaro (México) entre Enero 2015 y Mayo 2019.

Población elegible: pacientes con cáncer prostático con criterios de inclusión para radioterapia.

Tipo y tamaño muestral: muestreo no probabilístico, consecutivo con elección de toda la población elegible.

Cálculo de tamaño muestral: el evento en estudio es la recaída bioquímica.

-Falla bioquímica en expuestos (RT hipofraccionada): 17%

-Falla bioquímica en no expuestos (RT normofraccionada): 39.4%

-Prevalencia de falla bioquímica en población diana: 61.8%.

--Razón de No expuestos/expuestos: 38.2/61.8: 0.62

Con nivel de confianza al 95% y potencia de 80% se necesita una muestra en expuestos de 80 y en no expuestos de 50.

Se obtuvo una muestra total de 87 pacientes, lo cual denota una potencia de 63.4%.

Participantes: pacientes tratados con RT y en seguimiento.

Criterios de inclusión:

Diagnóstico de cáncer prostático: reporte de anatomía patológica con hallazgos de células neoplásicas en espécimen quirúrgico (próstata, vesículas seminales y/o ganglios linfáticos).

Consentimiento informado: documento en el cual el paciente expresa voluntariamente su intención de recibir el tratamiento, después de haber comprendido la información acerca de los objetivos del tratamiento, los beneficios, las molestias y los posibles riesgos.

Prostatectomía con márgenes positivos, extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales y residual: factores pronósticos de riesgo de recurrencia locoregional.

Recaída bioquímica: elevación del PSA $>0.20\text{ng/mL}$ corroborado en segunda confirmación.

Ganglios disecados positivos: reporte de anatomía patológica con hallazgos de células neoplásicas en ganglios linfáticos disecados.

Estimación de afección ganglionar $> 20\%$: riesgo de afección ganglionar $>20\%$ a través de nomograma de Partin ó bien, por fórmula de Roach= $(2/3 \text{ PSA}) + (\text{Gleason} - 6) \times 10$.

Técnicas avanzadas de radioterapia: técnicas de alta precisión, conformación y guía por imagen como la IMRT.

Tolerancias de órganos de riesgo respetadas: dosis de radiación a cada órgano en riesgo dentro de parámetros definidos en guías de dosimetría.

Escalas de toxicidad homogéneas: evaluación de efectos adversos secundarios a la radiación con la escala de CTCAE versión 4.0.

Criterios de exclusión:

RT previa a pelvis: antecedente de tratamiento con RT a la región pélvica por cualquier causa.

Metástasis: hallazgo de diseminación tumoral fuera de los ganglios linfáticos locoregionales, próstata y vesículas seminales.

Segundas neoplasias: diagnóstico histopatológico de otro tipo de cáncer en economía corporal.

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica: antecedente de colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn.

Enfermedad hemorroidal con trombosis: antecedente de coágulos sanguíneos en los plexos hemorroidales interno o externo.

Antecedente de fistula anorectal: comunicación anormal que va del canal anal o el recto hasta la piel perianal.

Anticoagulantes orales: consumo activo de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, acenocumarina o anticoagulantes de acción directa (rivaroxaban).

Técnica de radiación convencional (2D y 3D): técnicas de baja precisión, que no exigen alta conformación y guía por imagen.

– Variables a estudio: Las variables dependientes son la SLRB, la toxicidad GU y la toxicidad GI. La variable independiente en estudio es el fraccionamiento RT (hipofraccionado vs normofraccionado).

Los factores de confusión descritos en SLRB son el sitio e indicación de RT. Respecto a la toxicidad, los factores modificadores de efectos descritos son edad, hipertensión arterial sistémica y sitio de RT.

Las variables se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Variables del estudio.

| Nombre y tipo de variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|---|---|--|-----------------------|
| Variables dependientes | | | |
| Sobrevida libre de recaída bioquímica | Elevación PSA post RT >0.20ng/mL, con una segunda confirmación. | Tiempo desde que finaliza la RT y demostración de elevación PSA. | Cuantitativa continua |
| Toxicidad aguda -Genitourinaria -Gastrointestinal | Molestias originadas por la radiación durante el tratamiento y hasta 3 meses después. | Síntomas y signos con escala CTCAE versión 4.0 | Nominal dicotómica |
| Toxicidad crónica -Genitourinaria -Gastrointestinal | Molestias originadas por la radiación después de 3 meses. | Síntomas y signos con escala CTCAE versión 4.0 | Nominal dicotómica |
| Variables independientes | | | |
| Fraccionamiento Radioterapia | Uso de rayos X para destruir células neoplásicas. | Dosis por sesión <2.0Gy o mayor 2.0Gy. | Nominal dicotómica |
| Indicación radioterapia | Indicación por riesgo de recurrencia o recaída bioquímica. | Indicación por factores de riesgo o recaída bioquímica | Nominal dicotómica |
| Sitio radioterapia | Sitio anatómico donde se deposita la dosis terapéutica | Prescripción de dosis a ganglios linfáticos y/o lecho prostático | Nominal dicotómica |
| Escala Gleason | Sistema que mide el grado de diferenciación de un cáncer de próstata. | Valor primario de 2 a 5 Valor secundario de 2 a 5 | Nominal politómica |
| Etapa T (tumor) | Crecimiento y extensión tumoral definido por hallazgos clínicos, imagen e histopatológicos. | Nomenclatura T2a, T2b, T2c, T3a, T3b, T4 | Nominal dicotómica |
| Etapa N (ganglios) | Infiltración tumoral ganglionar | Nomenclatura N0 y N1 | Nominal dicotómica |
| Infiltración perineural | Células neoplásicas en fibras nerviosas | Descripción en reporte de patología | Nominal dicotómica |
| Infiltración linfovascular | Células neoplásicas en vasos linfáticos o sanguíneos. | Descripción en reporte de patología | Nominal dicotómica |
| Porcentaje de afección prostática | Cantidad de tejido prostático con infiltración neoplásica en biopsia. | Descripción en reporte de patología | Nominal politómica |
| Margen quirúrgico | Infiltración neoplásica entre margen tumoral y tejido sano. | Descripción en reporte de patología | Nominal dicotómica |

Tabla 1. Variables del estudio.

| Nombre y tipo de variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|----------------------------------|---|--|---------------------------|
| <i>Variables independientes</i> | | | |
| PSA prequirúrgico | Glucoproteína elaborada por células prostáticas, medida antes de cirugía. | Niveles de PSA en ng/mL en estudios de laboratorio | Nominal politómica |
| PSA preradioterapia | Glucoproteína elaborada por células prostáticas, medida antes de RT. | Niveles de PSA en ng/mL en estudios de laboratorio | Nominal politómica |
| Linfadenectomía | Disección quirúrgica de ganglios linfáticos. | Descripción en reporte quirúrgico | Nominal dicotómica |
| Ganglios disecados | Ganglios cuantificados por histopatología | Ganglios cuantificados por histopatología | Nominal dicotómica |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento | Cuantitativa continua |
| Hipertensión arterial sistémica | Presión alta en arterias sistémicas | Niveles de presión arterial con baumanómetro | Nominal dicotómica |
| Diabetes mellitus tipo 2 | Enfermedad crónica por incapacidad de producción de insulina. | Niveles de glucosa en mg/dL en estudios de laboratorio | Nominal dicotómica |

– Recogida de variables.

La recogida de datos primarios será cuantitativa, con revisión de las historias clínicas de pacientes tratados con RT post prostatectomía en CancerCentertec100 de Querétaro, México, entre Enero 2015 y Mayo 2019.

– Análisis de datos.

Se analizará la curva de SLRB con el método de Kaplan y Meier, se comparará la SLRB de los grupos de RT con el Log Rank test, la comparación multivariada se realizará con regresión de Cox.

La comparación de toxicidad aguda y crónica entre ambos esquemas de radiación se realizará con chi cuadrado en análisis univariado y regresión logística en multivariado.

– Dificultades y limitaciones.

Dificultades: las consultas de valoración fueron en intervalos no homogéneos, ya que en algunos pacientes se realizó cada 2 a 3 meses y en otros cada 4 a 6 meses. En cerca de 30% de los casos no se cuenta con la fecha exacta de la cirugía, en algunos casos los estudios de laboratorio iniciales (PSA pre quirúrgico y pre RT) no estaban completos, en algunos pacientes en seguimiento los estudios de gabinete fueron incompletos (tomografía axial pélvica, gammagrama óseo).

Limitaciones: al ser un estudio retrospectivo la asignación de pacientes no fue aleatoria (sesgo de selección), hubo falta de enmascaramiento de pacientes y personal involucrado (sesgo de realización), el seguimiento no fue similar y se tuvieron mayores pérdidas en grupo normofraccionado (sesgo de seguimiento), la potencia estadística es de 63.4%.

PLAN DE TRABAJO

- 1). Inicio del proyecto: Febrero de 2019, definición del tema de investigación.
- 2). Mes 1º: elaboración de marco teórico.
- 3) Mes 2º-3º: recogida de datos y meterlo en base de datos.
- 4). Mes 4º-5º: análisis e interpretación de resultados.
- 5). Mes 6º: preparación del manuscrito para publicación y/o presentación en un congreso.
- 6). Mes 7º: presentación trabajo fin de Máster.

Distribución de tareas:

Investigadores clínicos: José Manuel García Ramírez, Sharon Ortiz Arce y Marina Velázquez Delgado, médicos radio-oncólogos. Se encargarán del muestreo de pacientes, la recogida de datos y la colaboración en su posterior análisis, así como en la comunicación y elaboración de comunicaciones y posterior publicación.

Investigador principal: José Manuel García Ramírez se encargará de dirigir el proyecto de investigación, supervisara la correcta cumplimentación de las tablas expuestas en los anexos así como el análisis de los resultados.

Cronograma de actividades Enero a Septiembre 2019

| Actividades | Tiempo Meses | Inicio | Fin | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep |
|------------------------------|--------------|----------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Definición tema | 1 | 06/01/19 | 28/02/19 | X | | | | | | | |
| Marco teórico | 1 | 01/03/19 | 30/03/19 | | x | | | | | | |
| Recogida de datos | 2 | 01/04/19 | 28/05/19 | | | x | x | | | | |
| Análisis de datos | 1 | 01/06/19 | 28/06/19 | | | | | x | | | |
| Interpretación de resultados | 1 | 01/07/19 | 28/07/19 | | | | | | x | | |
| Preparación de manuscrito | 1 | 01/08/19 | 20/08/19 | | | | | | | x | |
| Presentación TFM | | 13/09/19 | 14/09/19 | | | | | | | | x |

Experiencia del equipo investigador. No se tiene experiencia en la elaboración de proyectos de investigación.

Marco estratégico: difundir el uso de técnicas avanzadas de RT en la comunidad médica y la aplicación de hipofraccionamiento en pacientes con cáncer prostático tratados inicialmente con prostatectomía.

Medios disponibles para la realización del proyecto. Acelerador lineal multienergético, con modalidad de rayos X de 6 MV, con sistema de planeación Monaco versión 5.11.02, técnicas avanzadas de RT (IMRT). Programa estadístico SPSS versión 25.

Costes. No se cuenta con fuente financiadora del proyecto. Entre los recursos disponibles de infraestructura se tiene dos equipos de cómputo personal, los expedientes clínicos (formato físico y desde 2016 también en formato electrónico) y de dosimetría propios del centro de radio-oncología.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes fueron informados del objetivo de tratamiento, priorizando el control tumoral locoregional y bioquímico, así como de los efectos adversos agudos y crónicos de la radiación como son cistitis, proctitis, enteritis, colitis, estenosis uretral, incontinencia urinaria y segundas neoplasias; todos los sujetos incluidos firmaron consentimiento informado. El centro de oncología y radioterapia no cuenta con comité de investigación.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Utilizar un esquema de radiación corto con la misma radio-equivalencia en control tumoral y toxicidad de un esquema largo supone menos costo para los pacientes, menos desgaste familiar, mejor utilidad de recursos hospitalarios y optimiza el uso del acelerador lineal.

PRESUPUESTO

Al ser una revisión retrospectiva no se realizaron gastos de personal, gastos de ejecución ni contratación de servicios.

RESULTADOS

Descripción de la muestra.

Entre Enero de 2015 y Mayo de 2019 se obtuvo una muestra de 87 pacientes. Para RT hipofraccionada 40 casos y RT normofraccionado 47 casos.

En el grupo RT hipofraccionado, la edad media fue de 64.33años (rango 47-76años, sd 6.506), mediana de seguimiento de 20.5meses (6-40meses, RIQ 10.25, 20.5, 27.75) con falla bioquímica en 3 pacientes (7.5%) y con 1 caso perdido.

En el grupo RT normofraccionado, la edad media fue de 65.34años (rango 53-74años, sd 5.422), mediana de seguimiento de 23meses (6-54meses, RIQ 12, 23, 36) con falla bioquímica en 5 pacientes (10.6%) y con 5 casos perdidos.

Las características generales se muestran en la tabla 2.

Los resultados de toxicidad en ambos grupos de radiación se muestran en la tabla 3.

Las dosis de radiación y las fases de tratamiento se muestran en la figura 1.

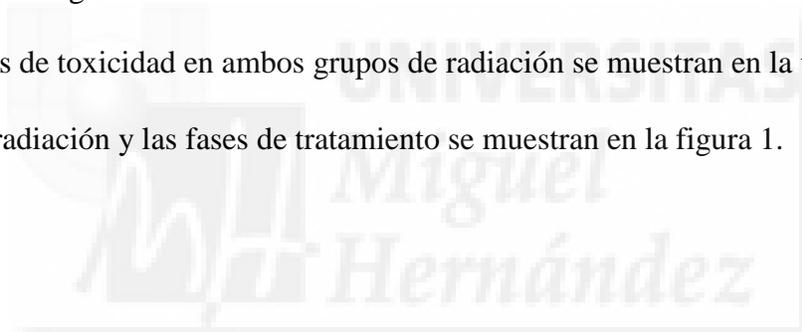


Tabla 2. Características generales en ambos grupos de radioterapia.

| Características clínico patológicas | Hipofraccionado n= 40 | | Normofraccionado n= 47 | | Total n= 87 | | P valor |
|--|--------------------------|------|---------------------------|------|----------------|------|---------|
| | No | (%) | No | (%) | No | (%) | |
| Edad | | | | | | | 0.49 |
| <65 | 15 | 37.5 | 21 | 44.7 | 36 | 41.4 | |
| >65 | 25 | 62.5 | 26 | 55.3 | 51 | 58.6 | |
| Diabetes mellitus | | | | | | | |
| No | 33 | 82.5 | 35 | 74.5 | 68 | 78.2 | 0.36 |
| Si | 7 | 17.5 | 12 | 25.5 | 19 | 21.8 | |
| Hipertensión arterial | | | | | | | |
| No | 27 | 67.5 | 27 | 57.4 | 54 | 62.1 | 0.33 |
| Si | 13 | 32.5 | 20 | 42.6 | 33 | 37.9 | |
| Etapa T | | | | | | | |
| Intraprostático | 23 | 57.5 | 19 | 40.4 | 42 | 48.3 | 0.12 |
| Extraprostático | 17 | 42.5 | 28 | 59.6 | 45 | 51.7 | |
| Etapa N | | | | | | | 0.61 |
| N0 | 37 | 92.5 | 42 | 89.4 | 79 | 90.8 | |
| N1 | 3 | 7.5 | 5 | 10.6 | 8 | 9.2 | |
| Gleason | | | | | | | 0.94 |
| <6 | 11 | 27.5 | 12 | 25.5 | 23 | 26.4 | |
| 7 | 18 | 45 | 23 | 48.9 | 41 | 47.1 | |
| 8-10 | 11 | 27.5 | 12 | 25.5 | 23 | 26.4 | |
| Afección en biopsia | | | | | | | 0.12 |
| <50% | 11 | 27.5 | 16 | 34 | 27 | 31.0 | |
| >50% | 22 | 55 | 16 | 34 | 38 | 43.7 | |
| Desconocido | 7 | 17.5 | 15 | 31.9 | 22 | 25.3 | |
| Invasión linfovascular | | | | | | | 0.33 |
| Negativo | 31 | 77.5 | 32 | 68.1 | 63 | 72.4 | |
| Positivo | 9 | 22.5 | 15 | 31.9 | 24 | 27.5 | |
| Invasión perineural | | | | | | | 0.27 |
| Negativo | 20 | 50 | 29 | 61.7 | 49 | 56.3 | |
| Positivo | 20 | 50 | 18 | 38.3 | 38 | 43.7 | |
| Margen quirúrgico | | | | | | | 0.78 |
| Negativo | 15 | 37.5 | 19 | 40.4 | 34 | 39.1 | |
| Positivo | 25 | 62.5 | 28 | 59.6 | 53 | 60.9 | |

Tabla 2. Características generales en ambos grupos de radioterapia.

| Características clínico patológicas | Hipofraccionado n= 40 | | Normofraccionado n= 47 | | Total n= 87 | | P valor |
|--|--------------------------|------|---------------------------|------|----------------|------|---------|
| | No | (%) | No | (%) | No | (%) | |
| Linfadenectomía | | | | | | | 0.33 |
| Negativo | 15 | 37.5 | 13 | 27.7 | 28 | 32.2 | |
| Positivo | 25 | 62.5 | 34 | 72.3 | 59 | 67.8 | |
| Ganglios disecados | | | | | | | 0.67 |
| <6 | 22 | 55 | 28 | 59.4 | 50 | 57.5 | |
| >6 | 18 | 45 | 19 | 40.4 | 37 | 42.5 | |
| PSA pre-cirugía | | | | | | | 0.048 |
| <10ng/mL | 15 | 37.5 | 13 | 27.7 | 28 | 32.2 | |
| >10ng/mL | 21 | 52.5 | 19 | 40.4 | 40 | 46.0 | |
| Desconocido | 4 | 10 | 15 | 31.9 | 19 | 21.8 | |
| PSA pre-radioterapia | | | | | | | 0.30 |
| <0.20ng/mL | 16 | 40 | 19 | 40.4 | 35 | 40.2 | |
| >0.20ng/mL | 20 | 50 | 18 | 38.3 | 38 | 43.7 | |
| Desconocido | 4 | 10 | 10 | 21.3 | 14 | 16.1 | |
| Sitio RT | | | | | | | 0.97 |
| Lecho | 15 | 37.5 | 26 | 55.3 | 41 | 47.1 | |
| Lecho y ganglios | 25 | 62.5 | 21 | 44.7 | 46 | 52.9 | |
| Indicación RT | | | | | | | 0.84 |
| Adyuvante | 17 | 42.5 | 19 | 40.4 | 36 | 41.4 | |
| Salvamento | 23 | 57.5 | 28 | 59.6 | 51 | 58.6 | |

M. Hernández

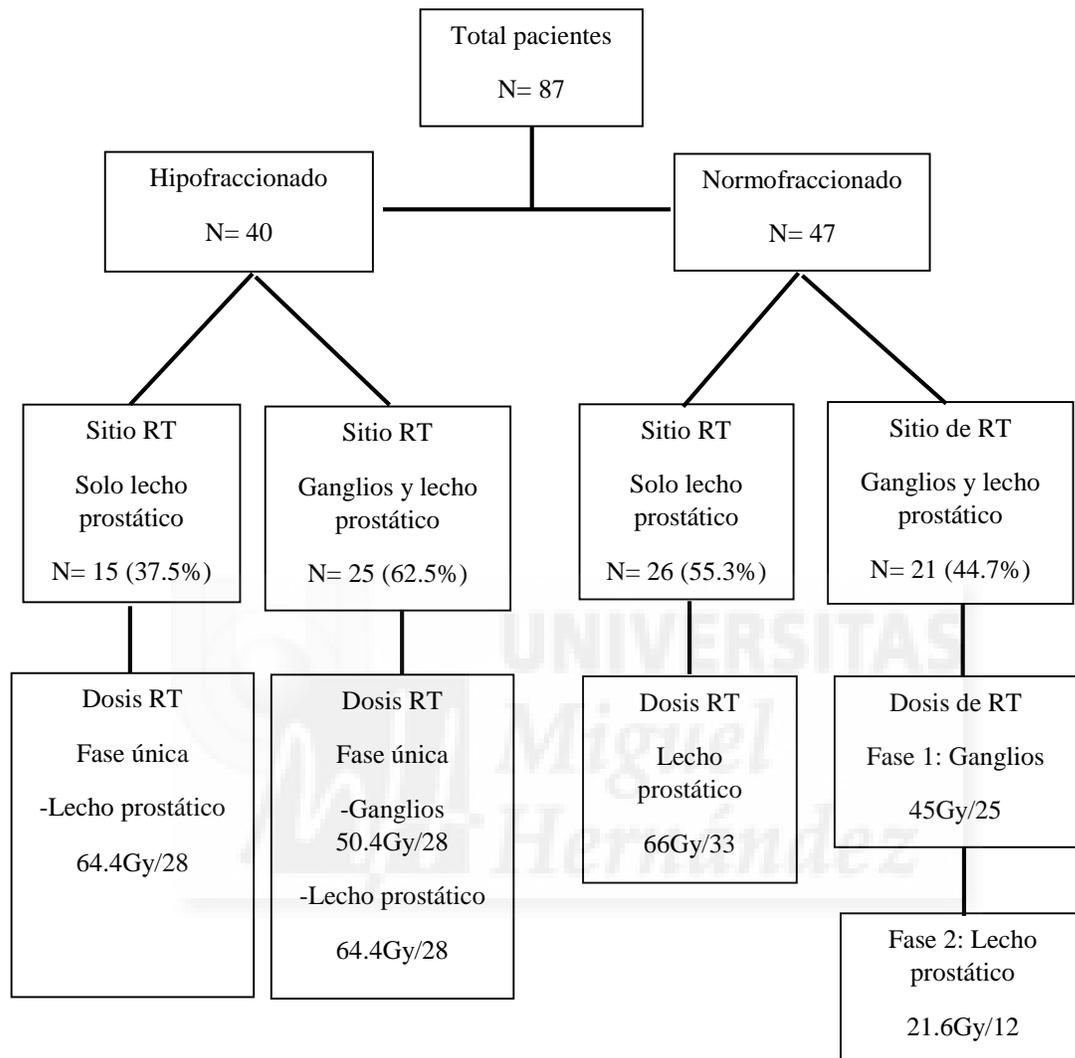
Tabla 3. Resultados de toxicidad en ambos grupos de radioterapia

| Tipo de toxicidad | Toxicidad aguda | | | | Toxicidad crónica | | | |
|-------------------------------|-----------------|------|------------------|------|-------------------|------|------------------|------|
| | Hipofraccionado | | Normofraccionado | | Hipofraccionado | | Normofraccionado | |
| Genitourinario | No | (%) | No | (%) | No | (%) | No | (%) |
| Cistitis | | | | | | | | |
| Grado 0 | 6 | 15 | 15 | 31.9 | 31 | 77.5 | 37 | 78.7 |
| Grado 1 | 21 | 52.5 | 22 | 46.8 | 7 | 17.5 | 6 | 12.8 |
| Grado 2 | 13 | 32.5 | 10 | 21.3 | 1 | 2.5 | 4 | 8.5 |
| Grado 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2.5 | 0 | 0 |
| Grado 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Estenosis uretral | | | | | | | | |
| Grado 0 | 38 | 95 | 46 | 97.9 | 37 | 92.5 | 40 | 85.1 |
| Grado 1 | 2 | 5 | 1 | 2.1 | 0 | 0 | 3 | 6.4 |
| Grado 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4.3 |
| Grado 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2.5 | 1 | 2.1 |
| Grado 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5.0 | 1 | 2.1 |
| Incontinencia urinaria | | | | | | | | |
| Grado 0 | 40 | 100 | 47 | 100 | 33 | 82.5 | 39 | 83 |
| Grado 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 17.5 | 6 | 12.8 |
| Grado 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4.3 |
| Grado 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grado 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 3. Resultados de toxicidad en ambos grupos de radioterapia

| Tipo de toxicidad | Toxicidad aguda | | | | Toxicidad crónica | | | |
|-------------------------|-----------------|------|------------------|------|-------------------|------|------------------|------|
| | Hipofraccionado | | Normofraccionado | | Hipofraccionado | | Normofraccionado | |
| Gastrointestinal | No | (%) | No | (%) | No | (%) | No | (%) |
| Proctitis | | | | | | | | |
| Grado 0 | 23 | 57.5 | 23 | 48.9 | 31 | 77.5 | 38 | 80.9 |
| Grado 1 | 12 | 30 | 19 | 40.4 | 4 | 10 | 7 | 14.9 |
| Grado 2 | 5 | 12.5 | 5 | 10.6 | 5 | 12.5 | 2 | 4.3 |
| Grado 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grado 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Enteritis | | | | | | | | |
| Grado 0 | 37 | 92.5 | 40 | 85.1 | 40 | 100 | 47 | 100 |
| Grado 1 | 3 | 7.5 | 6 | 12.8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grado 2 | 0 | 0 | 1 | 2.1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grado 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grado 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Figura 1. Dosis y fases de tratamiento con radioterapia.



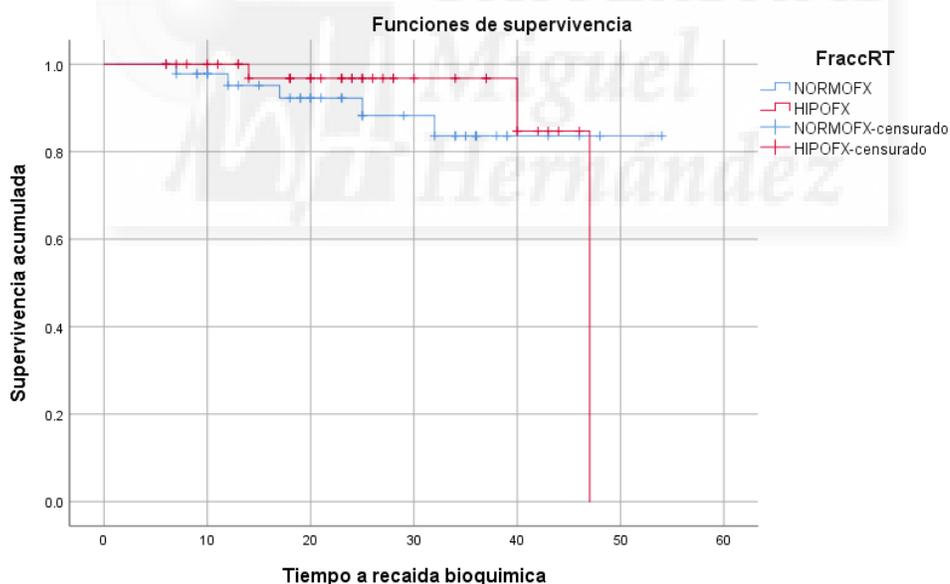
Análisis de resultados.

Sobrevida libre de recaída bioquímica

Para todos los pacientes tratados la media de SLRB fue de 47.9 meses (IC 95% 44.05-51.82). En el análisis univariado para el grupo hipofraccionado media de 45.08 meses (IC 95%, 41.99-48.18) y para el grupo normofraccionado, media de 48.59 meses (IC 95%, 44.19-52.99), p valor= 0,68 (Figura 2).

Para sitio RT, solo lecho la media fue de 51.74 meses (IC 95%, 48.69-54.78), a lecho y ganglios de 42.99 meses (IC 95%, 39.33-46.65) p valor= 0,20. En indicación RT adyuvante la media fue de 46.85 meses (IC 95%, 44.69-49.01) y RT salvamento de 45.76 meses (IC 95%, 44.05-51.82), p valor= 0,11.

Figura 2. Sobrevida libre de recaída bioquímica para ambos grupos de radioterapia.



En el análisis de regresión de Cox la SLRB para RT hipofraccionada HR 0.53 (IC 95%, 0.11-2.38) con p valor= 0,40; sitio de RT a lecho y ganglios HR 2.22 (IC 95%, 0.39-12.60) con p valor= 0,36; indicación RT salvamento HR 3.62 (IC 95%, 0.40-32.54), p valor= 0,25.

Toxicidad aguda y crónica.

El análisis se realizó en referencia a la toxicidad leve (grado 0/1) y RT normofraccionada.

Toxicidad GU aguda. Para RT hipofraccionada, análisis univariado RR 1.99 (IC 95%, 0.77-5.17), p valor= 0,15; multivariado RR 2.07 (IC 95% 0.76-5.54), p valor= 0,15 (tabla 4).

Tabla 4. Análisis de toxicidad Genitourinaria aguda

| | Análisis univariado | | | Análisis multivariado | | |
|------------------------------|---------------------|-------------|---------|-----------------------|-------------|---------|
| | RR | IC 95% | P valor | RR | IC 95% | P valor |
| Fraccionamiento | | | 0.15 | | | 0.15 |
| NormoFx | 1 | | | 1 | | |
| HipoFx | 1.99 | (0,77-5,17) | | 2.07 | (0.76-5.64) | |
| Sitio | | | 0.74 | | | 0.54 |
| Lecho | 1 | | | 1 | | |
| Lecho +GL | 0,85 | (0,33-2,1) | | 0.73 | (.27-1.99) | |
| Edad | | | 0.35 | | | 0.43 |
| <65 | 1 | | | 1 | | |
| >65 | 1.60 | (0.59-4,3) | | 1.50 | (0.54-4.15) | |
| Hipertensión arterial | | | 0,58 | | | 0.57 |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Si | 0,76 | (0.28-2.0) | | 0.74 | (0.26-2.08) | |

Toxicidad GU crónica. Para RT hipofraccionada, análisis univariado RR 0.71 (IC 95%, 0.21-2,4), p valor= 0,58; multivariado RR 0.60 (IC 95% 0.17-2,21), p valor= 0,45 (tabla 5).

Tabla 5. Análisis de toxicidad Genitourinaria crónica

| | Análisis univariado | | | Análisis multivariado | | |
|------------------------------|---------------------|-------------|---------|-----------------------|--------------|---------|
| | RR | IC 95% | P valor | RR | IC 95% | P valor |
| Fraccionamiento | | | 0.58 | | | 0.45 |
| NormoFx | 1 | | | 1 | | |
| HipoFx | 0.71 | (0.21-2.4) | | 0.60 | (0.17-2.21) | |
| Sitio | | | 0.90 | | | 0.73 |
| Lecho | 1 | | | 1 | | |
| Lecho +GL | 1.07 | (0.32-3.5) | | 1.24 | (0.35-4.3) | |
| Edad | | | 0.16 | | | 0.14 |
| <65 | 1 | | | 1 | | |
| >65 | 2.60 | (0.66-10.2) | | 2.84 | (0.69-11.64) | |
| Hipertensión arterial | | | 0.91 | | | 0.92 |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Si | 1.06 | (0.31-3.5) | | 0.94 | (0.26-3.3) | |

Toxicidad GI aguda. Para RT hipofraccionada, análisis univariado RR 1.2 (IC 95%, 0.32-4,48), p valor= 0,78; multivariado RR 1.12 (IC 95% 0.27-4,54), p valor= 0,87 (tabla 6).

Tabla 6. Análisis de toxicidad gastrointestinal aguda

| | Análisis univariado | | | Análisis multivariado | | |
|------------------------------|---------------------|-------------|---------|-----------------------|--------------|---------|
| | RR | IC 95% | P valor | RR | IC 95% | P valor |
| Fraccionamiento | | | 0.78 | | | 0.87 |
| NormoFx | 1 | | | 1 | | |
| HipoFx | 1.2 | (0,32-4,48) | | 1,12 | (0,27-4,54) | |
| Sitio | | | 0.24 | | | 0.22 |
| Lecho | 1 | | | 1 | | |
| Lecho +GL | 2.27 | (0,54-9,44) | | 2,51 | (0,56-11,23) | |
| Edad | | | 0,92 | | | 0.97 |
| <65 | 1 | | | 1 | | |
| >65 | 1.06 | (0,27-4,08) | | 0.97 | (0,23-4,01) | |
| Hipertensión arterial | | | 0.40 | | | 0.39 |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Si | 1,75 | (0,46-6,57) | | 1,80 | (0,46-7,06) | |

Toxicidad GI crónica. Para RT hipofraccionada, análisis univariado RR 3.30 (IC 95%, 0.60-18.1), p valor= 0,14; multivariado RR 6.67 (IC 95% 0.87-50.79), p valor= 0,06 (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de toxicidad gastrointestinal crónica

| | Análisis univariado | | | Análisis multivariado | | |
|------------------------------|---------------------|-------------|---------|-----------------------|--------------|---------|
| | RR | IC 95% | P valor | RR | IC 95% | P valor |
| Fraccionamiento | | | 0.14 | | | 0.06 |
| NormoFx | 1 | | | 1 | | |
| HipoFx | 3.30 | (0.60-18,1) | | 6.67 | (0.87-50.79) | |
| Sitio | | | 0.60 | | | 0.44 |
| Lecho | 1 | | | 1 | | |
| Lecho +GL | 0,66 | (0,13-3,14) | | 0,50 | (0,08-2,89) | |
| Edad | | | 0.90 | | | 0.57 |
| <65 | 1 | | | 1 | | |
| >65 | 0,90 | (0,19-4,33) | | 0,60 | (0,11-3,37) | |
| Hipertensión arterial | | | 0.25 | | | 0.22 |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Si | 2,42 | (0,50-11,6) | | 2,81 | (0,52-15,56) | |

Interpretación de resultados.

1. La evolución entre ambos esquemas de radiación no es diferente en recaída bioquímica, los efectos adversos son mayores con RT hipofraccionada.
2. No hay diferencia en la SLRB entre ambos esquemas de radiación.
3. La RT hipofraccionada presenta mayor toxicidad GI crónica.
4. Las características que justifican la radioterapia son similares en ambos grupos de radiación.

Conclusiones.

1. La RT con hipofraccionamiento leve no es diferente en control bioquímico respecto a la RT normofraccionada.
2. Un esquema corto de radiación es una alternativa razonable en términos de tiempo libre de recaída bioquímica.
3. La RT hipofraccionada tiene mayor riesgo de proctitis crónica moderada.
4. Los factores clínico patológicos de alto riesgo de recurrencia locoregional son indispensables para definir la indicación de radioterapia.

Recomendaciones para futuras investigaciones.

1. Fomentar el seguimiento a largo plazo con apoyo de personal de trabajo social.
2. Utilizar escalas de valoración de calidad de vida que permitan a los pacientes expresar sus molestias.
3. Procurar recabar toda la información de pacientes que se presentan de primera vez a la consulta de radioterapia.

Bibliografia

1. Incidence NC, Lived Y, Disability W. HHS Public Accessfile:///Users/lukas/Downloads/pmcid-PMC6103527.ris. 2018;3(4):524-48.
2. Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008;371(9625):1710-21.
3. Cumberbatch MG, Gross T, Lam TB, Briers E, Rouvière O, Bellmunt J, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2016;71(4):618-29.
4. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2225-9.
5. Bottke D, Wiegel T. Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: Indications, results and side effects. *Urol Int*. 2007;78(3):193-7.
6. Störkel S, Wiegel T, Semjonow A, Willich N, Stöckle M, Miller K, et al. Phase III Postoperative Adjuvant Radiotherapy After Radical Prostatectomy Compared With Radical Prostatectomy Alone in pT3 Prostate Cancer With Postoperative Undetectable Prostate-Specific Antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2924-30.
7. European Organisation for Research and Treatment of Cancer RO and G-UG. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
8. Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J. NIH Public Access. *J Urol*. 2012;181(3):956-62.
9. Valicenti RK, Thompson I, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American society for radiation oncology/american urological association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):822-8.

10. Spiotto MT, Hancock SL, King CR. Radiotherapy After Prostatectomy: Improved Biochemical Relapse-Free Survival With Whole Pelvic Compared With Prostate Bed Only for High-Risk Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(1):54-61.
11. Hong SK, Lee SE, Kim J-S, Byun S-S, Chung J-B, Song C, et al. Elective pelvic versus prostate bed-only salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Gezielte Becken- versus Salvage-Bestrahlung des Prostatabetts nach radikaler Prostatektomie. Strahlentherapie und Onkol.* 2015;191(10):801-9.
12. Pryor D, Skala M, Holt T, Hayden AJ, Lieng H, Eade TN, et al. Radiotherapy for recurrent prostate cancer: 2018 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary group. *Radiother Oncol.* 2018;129(2):377-86.
13. Ritter M. Rationale, Conduct, and Outcome Using Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):249-56.
14. Fowler JF. 21 Years of biologically effective dose. *Br J Radiol.* 2010;83(991):554-68.
15. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 SUPPL.):3-9.
16. Harris VA, Staffurth J, Naismith O, Esmail A, Gulliford S, Khoo V, et al. Consensus guidelines and contouring atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):874-83.
17. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al. Development of RTOG Consensus Guidelines for the Definition of the Clinical Target Volume for Postoperative Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):361-8.
18. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond. *CA Cancer J Clin.* 2009;55(2):117-34.

19. Cilla S, Ippolito E, Massaccesi M, Balducci M, Cuscunà D, Piermattei A, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in prostate cancer: A dose-escalation trial. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2011;31(1):87-92.
20. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). 2009;2009.
21. Katayama S, Striecker T, Kessel K, Sterzing F, Habl G, Edler L, et al. Hypofractionated IMRT of the prostate bed after radical prostatectomy: Acute toxicity in the PRIAMOS-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(4):926-33.
22. Cozzarini C, Fiorino C, Di Muzio N, Valdagni R, Salonia A, Alongi F, et al. Hypofractionated adjuvant radiotherapy with helical Tomotherapy after radical prostatectomy: Planning data and toxicity results of a Phase I-II study. *Radiother Oncol.* 2008;88(1):26-33.
23. Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, Briganti A, Fodor A, La Macchia M, et al. Higher-than-expected Severe (Grade 3-4) late urinary toxicity after postprostatectomy hypofractionated radiotherapy: A single-institution analysis of 1176 patients. *Eur Urol.* 2014;66(6):1024-30.
24. Lewis SL, Patel P, Song H, Freedland SJ, Bynum S, Oh D, et al. Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):605-11.
25. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Broggi S, Perna L, Cattaneo GM, et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):207-12.
26. Kruser TJ, Jarrard DF, Graf AK, Hedican SP, Paolone DR, Wegenke JD, et al. Early hypofractionated salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence. *Cancer.* 2011;117(12):2629-36.

27. Loblaw A, Pang G, Gladwish A, Chung H, Mamedov A, Cheung P, et al. Accelerated Hypofractionated Postoperative Radiotherapy for Prostate Cancer: A Prospective Phase I/II Study. *Clin Oncol*. 2015;27(3):145-52.
28. Massaccesi M, Cilla S, Deodato F, Digesú C, Macchia G, Caravatta L, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost after radical prostatectomy: Preliminary results of a phase II trial. *Anticancer Res*. 2013;33(6):2785-90.
29. Tandberg DJ, Oyekunle T, Lee WR, Wu Y, Salama JK, Koontz BF. Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Comparison of Conventional Versus Hypofractionated Radiation Regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):396-405.
30. Buwenge M, Arena E, Donati CM, Macchia G, Siepe G, Frezza GP, et al. EP-1561: A systematic review on postoperative hypofractionated radiation therapy in prostate carcinoma. *Radiother Oncol*. 2018;127:S841-2.
31. Picardi C, Perret I, Miralbell R, Zilli T. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer in the postoperative setting: What is the evidence so far? *Cancer Treat Rev*. 2018;62:91-6.
32. Ballas L, Luo C, Chung E, Kishan A, Shuryak I, et al. Phase 1 Trial of SBRT to the Prostate Fossa After Prostatectomy. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(1):50-60.

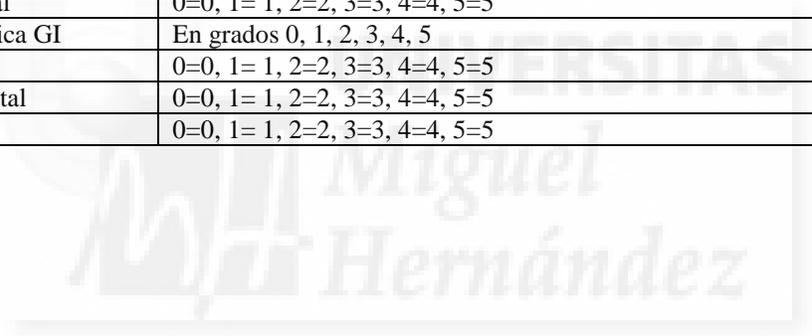
Anexos

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos

| Nombre paciente | |
|----------------------------------|--|
| ID expediente. | |
| Concepto | Recopilación y codificación |
| Edad | Valor numérico en años |
| Hipertensión arterial sistémica | 0= No 1= Si |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 0= No 1= Si |
| Escala Gleason | 0= <6 1= 7 2= 8-10 |
| Etapa T (tumor) | 1=T2a. 2= T2b. 3= T2c. 4= T3a. 5= T3b |
| Etapa T (estratificado) | 0=T2a,T2b,T2c (intraprostático) 1=T3a, T3b (extraprostático) |
| Etapa N (ganglios) | 0= 0 (negativo) 1= 1 (positivo) |
| Infiltración perineural | 0= Negativo 1= Positivo |
| Infiltración linfovascular | 0= Negativo 1= Positivo |
| Porcentaje afectación prostática | 0= <50%; 1= >50% 9= desconocido |
| Margen quirúrgico | 0= Negativo 1= Positivo |
| Linfadenectomía | 0= Negativo 1= Positivo |
| Ganglios disecados | 0= <6 1=>6 |
| PSA prequirúrgico | 0= <10ng/mL 1= >10 ng/mL 9= desconocido |
| PSA preradioterapia | 0= <0.20ng/mL 1= >0.20 ng/mL 9= desconocido |
| Fecha que finaliza radioterapia | Formato fecha: día/mes/año |
| Fecha de último seguimiento | Formato fecha: día/mes/año |
| Estado actual | 0= vivo/perdido 1= recaída bioquímica |
| Fraccionamiento en radioterapia | 0= normofraccionado 1= hipofraccionado |
| Sitio de radioterapia | 0= lecho prostático 1= lecho prostático y ganglios linfáticos |

Anexo 1. Continuación cuaderno de recogida de datos

| Nombre paciente | |
|-------------------------|-------------------------------|
| ID expediente. | |
| Concepto | Recopilación y codificación |
| Indicación radioterapia | 0= Adyuvante 1= Salvamento |
| Toxicidad aguda GU | En grados 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Cistitis | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Incontinencia urinaria | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Hematuria | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Estenosis uretral | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Toxicidad aguda GI | En grados 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Proctitis | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Hemorragia rectal | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Enteritis | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Toxicidad crónica GU | En grados 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Cistitis | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Incontinencia urinaria | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Hematuria | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Estenosis uretral | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Toxicidad crónica GI | En grados 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Proctitis | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Hemorragia rectal | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |
| Enteritis | 0=0, 1= 1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5 |



Anexo 2. Hoja de consentimiento informado

(Parte anterior)



Centro Oncológico y de Radioterapia Tec100, S.A.P.I. de C.V.

Hospital TEC100 Torre Médica II Ter piso Privada Ignacio Zaragoza Pte. No. 16-H,
Col. Centro, Querétaro, Gro. México. C.P. 76000.
Tel. +52 1(442) 215.07.75
info@oncologico-tec100.com

Querétaro, Querétaro: a _____ de _____ del 20____ siendo las _____ horas.

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____ años y _____ meses.

Con número de expediente Centro Oncológico y de Radioterapia Tec100 (CORTEC 100): _____

Con domicilio en _____

Nombre de familiar responsable (en caso de no ser familiar especificar pariente(s)): _____

Con domicilio en _____

EN MI CALIDAD DE PACIENTE DECLARO QUE:

El Dr. (a): _____ me ha explicado que mi enfermedad tiene el nombre de: _____

_____ en etapa clínica _____ y que de acuerdo a los estándares de tratamiento en Oncología aprobados hasta el momento el tratamiento que llevaré a cabo es con quimioterapia () y/o terapia blanca () y/o radioterapia ().

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN DE TRATAMIENTO RADIO-TERAPIA

¿QUE ES LA RADIO-TERAPIA?

Es un tratamiento contra el cáncer, que utiliza partículas o ondas de alta energía, tales como los rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar a las células cancerosas.

¿COMO SE REALIZA?

Después de una revisión de su historial clínico, examen físico y de los resultados de los pruebas, el médico localizará con exactitud el área a ser tratada. Esto se hace unos días antes de comenzar la radioterapia en un proceso llamado simulación.

La simulación consiste en realizar un estudio de imagen de tomografía axial computada de la región que requiere tratamiento, durante el proceso es necesario equipos de inmovilización y fijación con la finalidad de garantizar una mayor precisión.

De acuerdo a la información de la simulación, de otras pruebas y de su diagnóstico clínico, el médico decidirá cuánto radiación es necesario, cómo se administrará y cuántas sesiones de tratamiento debe recibir.

Finalmente, la radioterapia se otorga en la sala de tratamiento en donde se encuentran el acelerador lineal, en la posición que se requiere sobre una mesa, mientras el técnico de radiación realiza los ajustes necesarios de posición, inmovilización y fijación, finalmente se verifica con un estudio de imagen que los datos sean correctos.

La duración de cada sesión de tratamiento puede durar de 15 a 30 minutos debido al tiempo que toma preparar el equipo y colocarlo a usted en la posición correcta.

¿BENEFICIOS?

El objetivo del tratamiento con radiación es atacar a las células cancerosas, con el menor daño al tejido sano que se encuentra alrededor del tumor. Es un tratamiento de tipo local, es decir, no se distribuye por la sangre. Debido a que no hay una fuente de radiación en su cuerpo, usted no emitirá radiación en ningún momento durante o después del tratamiento.

RIESGOS DEL TRATAMIENTO: EFECTOS SECUNDARIOS.

Los efectos secundarios varían para cada persona, y dependerán de la dosis de radiación, así como del cuerpo recibiendo el tratamiento. Algunos pacientes no presentan efectos secundarios en lo absoluto, mientras que otros presentan una cantidad considerable. No hay forma

de predecir quien tendrá y quien no tendrá efectos secundarios. Por ser una terapia de tipo local, los efectos se pueden presentar en el área y/o área de tratamiento en cuestión, de acuerdo a los organos y sistemas pueden ser los siguientes:

a) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

- Alteraciones de la memoria.
- Somnolencia.

b) APARATO RESPIRATORIO.

- Tos con expectoración.
- Sensación de falta de aire.

c) SISTEMA GASTROINTESTINAL.

- Boca seca y/o disminución en la producción de saliva.
- Dolor de garganta.
- Dificultad para la deglución.
- Diarrea.

d) SISTEMA HEMATOLOGICO.

- Mielosupresión: significa que posiblemente disminuyan sus glóbulos rojos, glóbulos blancos, y/o plaquetas. Esto es de acuerdo a la región de tratamiento y la dosis administrada de radiación.

e) PIEL Y ANEXOS.

- Descamación, enrojecimiento, ardor y comezón.
- Presencia de úlceras en boca u otras mucosas.
- Pérdida de cabello.

f) SISTEMA REPRODUCTOR.

- Alteraciones en la cantidad de óvulos y espermatozoides, condicionando una esterilidad secundaria que en ocasiones es reversible, por tiempo variable después del tratamiento. Existe la opción de preservación de óvulos y/o espermatozoides en bancos de congelación.

• En el caso de embarazo, y de acuerdo a la etapa del mismo, existe riesgo de pérdida total del producto y/o malformaciones fetales.

g) SINTOMAS GENERALES.

- Náusea, fatiga y dolor de cabeza.

" Un equipo multidisciplinario en la lucha contra del cancer "

Anexo 2. Hoja de consentimiento informado

(Parte posterior)



INFORMACIÓN GENERAL DE IMPORTANCIA

Estoy enterado (a) de la necesidad de suspender esquema de vacunación, y que se debe evitar a toda instancia la automedicación. Así como también el compromiso por parte de la pareja de utilizar métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante todo el tiempo que dure el tratamiento. Tengo conocimiento de que la responsabilidad del manejo de mi enfermedad es del Servicio de Oncología, específicamente con mi(s) médico(s) tratante(s).

De la misma manera entiendo la responsabilidad compartida con los médicos tratantes en relación al cuidado que debo tener para evitar complicaciones, y que el tratamiento que recibiré es el único comprobado y aprobado científicamente, despreciando toda posibilidad de tratamientos alternativos.

Comprendo las explicaciones que se me han dado en lenguaje claro y sencillo, el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las preguntas y observaciones con el fin de aclarar los dudas en relación a mi tratamiento.

También comprendo que en cualquier momento y en necesidad de dar alguna explicación puedo revocar por escrito el consentimiento que ahora autorizo. Por ello manifiesto que estoy satisfecho(a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos de mi tratamiento.

Del mismo designo a _____ para que reciba información de mi estado de salud, MI diagnóstico, tratamiento, posibles complicaciones y pronóstico durante mi estancia. En tales condiciones consento mi tratamiento integral.

Quetzaltenango, Quetz., a _____ del mes de _____ de 20_____

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Familiar Responsable

Nombre y Firma del Médico tratante

Nombre y Firma del Testigo.

Glosario.

BED. Biological Effective Dose (Dosis biológica efectiva).

CTCAE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios de terminología común para eventos adversos).

EQD2. Equivalent Dose 2Gy (Dosis equivalente en 2Gy).

GU. Genitourinario.

GI. Gastrointestinal.

IMRT. Intensity Modulated Radiation Therapy (Radioterapia de Intensidad Modulada).

PSA. Prostate Specific Antigen (Antígeno prostático específico).

RT. Radioterapia.

RTOG. Radiation Therapy Oncology Group.

RT3D. Radioterapia tridimensional 3D

SLRB. Sobrevida libre de recaída bioquímica.

