



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
RADIOTERAPIA

"SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON CANCER DE
PROSTATA DE ALTO RIESGO SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL Y
RADIOTERAPIA ADYUVANTE A NIVEL DE LECHO PROSTÁTICO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN EL PERIODO
2010-2015"

NOMBRE DEL AUTOR: ROXANA RISCO NEYRA

NOMBRE DEL ASESOR: ALBERTO LACHOS DAVILA

LIMA – PERÚ

2020

RESUMEN

El cáncer de próstata es una neoplasia muy frecuente en varones, se clasifica mediante los criterios de Amico en riesgo bajo, intermedio y alto, se ha podido evidenciar que el cáncer de próstata de alto riesgo representa un 50 a 80% de mortalidad, además de tener un mayor riesgo de recaída, lo cual es muy importante el tratamiento adyuvante por tener mayor riesgo de metástasis y muerte, después de un tratamiento quirúrgico.

No existen estudios concluyentes que nos indique el manejo del tratamiento adyuvante con radiación en el cáncer de próstata de alto riesgo después de haber sido sometidos a prostatectomía, ya que se han planteado diferentes técnicas y campos de tratamientos en donde solo se incluye lecho quirúrgico en el campo de radiación, excluyendo los grupos ganglionares de la pelvis, y posteriormente pueden presentar recaídas en esta zona o a distancia.

Al realizar este estudio nos enfocaremos en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo sometidos a prostatectomía, que recibieron tratamiento adyuvante con radiación y presentaron falla bioquímica, evaluaremos dosis, campos de tratamiento, técnica, es importante mencionar el porcentaje de recaída loco regional y/o a distancia, además la sobrevida libre de enfermedad, por lo tanto se plantea un estudio retrospectivo en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, buscando evaluar el beneficio del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, se revisaran historias clínicas de pacientes atendidos del 2011 al 2018.

Palabras clave: radioterapia, cáncer de próstata, prostatectomía, adyuvancia, falla bioquímica.

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es uno de las neoplasias más frecuentes en varones, representa la segunda en frecuencia, y existen varias controversias con respecto al tratamiento, siendo el tratamiento quirúrgico el manejo inicial de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, actualmente se recomienda la prostatectomía radical (1).

Para determinar el riesgo se tienen en cuenta varios aspectos, llamados los criterios de Amico, que ayudan a clasificar el riesgo, factores pronósticos y tratamiento de la enfermedad, se denomina riesgo bajo T <2b, PSA <10ng/ml, Gleason < 7, riesgo intermedio T2b o T2c, PSA de 10 a 20 ng/ml, Gleason igual a 7, y de alto riesgo si presenta alguno de los siguientes criterios: \geq T3a, PSA > 20 ng / ml o Gleason de 8 a 10 (2).

Los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, presentan mayor riesgo de recidiva a nivel local o a distancia, por lo tanto es necesario el tratamiento adyuvante, cabe destacar que su pronóstico es malo aun después de haber sido sometidos a prostatectomía radical (3).

La prostatectomía radical es un tipo de cirugía que consiste en la extirpación de la completa de la próstata, entre vejiga y uretra, también se realiza resección de vesículas seminales y parte de tejido adyacente para obtener márgenes negativos,

se ha demostrado que este tipo de tratamiento tiene mejor control de enfermedad y menor recaída en comparación al tratamiento conservador (4).

La radioterapia como tratamiento adyuvante tiene beneficios en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, sometidos a prostatectomía, sin embargo será importante evaluar la dosis técnica y campos de tratamiento para obtener mejores resultados en este tipo de pacientes (5).

La dosis de radiación post operatoria es de 60 Gy y se ha demostrado que mejora la sobrevida global de 72,2% (6), además mejora la sobrevida sin progresión de enfermedad en un 72%(7).

La radioterapia postoperatoria se indica ante la presencia de factores de riesgo adversos después de la resección quirúrgica completa, enfermedad subclínica, por un nivel elevado de PSA en suero postoperatorio, recurrencia tumoral clínicamente aparente en la fosa prostática (8).

La radioterapia es un tratamiento que consiste en dar radiación, cuya finalidad es destruir las células cancerígenas, se puede utilizar como tratamiento adyuvante en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo que han sido sometidos a prostatectomía (9).

La justificación de radioterapia adyuvante se basa en que la enfermedad residual que se encuentra en el lecho prostática, siendo esta la causa principal de fracaso del tratamiento, un número sustancial de células cancerosas puede estar presente antes de que el PSA sérico sea detectable, existe mayor oportunidad de cura cuando son las células cancerosas son menos en número y están localizadas. El cáncer de próstata se vuelve más agresivo con el paso del tiempo y esto implica que una intervención más temprana puede mejorar controlar el tumor local y prevenir el desarrollo de metástasis (10).

Existen factores de riesgo asociados a pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía que presentan recaída de la enfermedad, estos factores de riesgo son, margen quirúrgico positivo, extensión tumoral a través de la cápsula prostática, invasión de vesículas seminales, además compromiso nodal pélvico también aumenta el riesgo de recaída (11).

Recaída bioquímica se define como un nivel de PSA de 0.2 ng / ml o mayor a este, Sin embargo dos valores seguidos mayores o iguales a 0.4 ng / ml se correlaciona fuertemente con la progresión clínica de la enfermedad (12). La vida media en suero del PSA es de 3.1 días, por lo que el PSA debe ser indetectable 4 semanas o más después de la prostatectomía. Existe la sugerencia de que los niveles bajos de PSA pueden ser debido al tejido prostático benigno residual. Los hombres que fueron sometidos a prostatectomía como tratamiento inicial en su gran mayoría presentan recurrencia local o distancia, y se evidencia al aumentar los niveles de PSA (12).

Existen estudios realizados como un ensayo clínico NRG Oncology/ RTOG es uno de los primeros ensayos aleatorios que nos muestra resultados comparativos de pacientes con cáncer de próstata que recibieron tratamiento con radioterapia a nivel de ganglios linfáticos y lecho prostático, además de la terapia hormonal en donde se puede observar los beneficios libres de progresión de enfermedad.

La estrategia de combinar la radioterapia en la zona de lecho prostático y a nivel de ganglios linfáticos pélvico con la hormonoterapia a corto plazo debe considerarse mucho más en la práctica clínica de rutina (13).

Existe otro estudio EORTC 22911 realizado por Bolla, en donde compara la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que recibieron radioterapia adyuvante después de una prostatectomía versus observación de 74% a 52 % respectivamente (14), otro estudio ARO 96-02/AUO AP 09/95, tuvo resultados de 81% y el del Grupo Oncológico del Sur Oeste, realizado por Thompson et al obtuvieron resultados de 61% versus 38%(15)

En el estudio RTOG 85-31, se hizo el análisis de un subgrupo de hombres en los que se realizó prostatectomía radical y se tuvo en cuenta criterios para recibir tratamiento adyuvante como extensión extraprostática e invasión a vesículas seminales, se organizó un grupo que recibió tratamiento adyuvante (brazo I) y un grupo control (brazo II). Entre los años 1987 y 1992, cuando se concluyó el estudio, ingresaron 977 pacientes: 488 al brazo I y 489 al brazo II. A partir de julio de 2003, la mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 7,6 años y para los pacientes vivos fue de 11 años. A los 10 años, la tasa de supervivencia global para el brazo adyuvante fue de 49% frente al 39% para el brazo control, con una significancia ($p = 0,002$). La tasa de fracaso local a 10 años para el brazo adyuvante fue del 23% frente al 38% para el brazo de control ($p < 0,0001$). Las tasas correspondientes a 10 años para la incidencia de metástasis a distancia fue de 24% frente a 39 % con un valor $p < 0,001$, y la mortalidad específica por enfermedad fue del 16% frente al 22%, con un valor $p = 0,0052$, teniendo claro que todo va a favor del tratamiento adyuvante (16).

En nuestro país no existen suficientes trabajos de investigación que nos brinden un alcance del manejo adecuado de cáncer de próstata de alto riesgo, existiendo una controversia en el tratamiento adyuvante con radioterapia externa a nivel de lecho prostático y pélvicos después de haber sido sometidos a prostatectomía, en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. Actualmente es un tema de discusión el manejo de en este tipo de pacientes de dar tratamiento adyuvante después de haber sido sometidos a prostatectomía, en dar tratamiento con radioterapia externa solo a nivel de lecho prostático o incluir además los ganglios de la pelvis, por ser de alto riesgo, además se debe de tener en cuenta los factores de riesgo que se asocian a falla bioquímica en este grupo de pacientes, siendo de importancia en la descripción de este trabajo de investigación.

Además podemos concluir de los estudios mencionados, la importancia de la radioterapia adyuvante en la mejoría de la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global, libre de metástasis a distancia, falla bioquímica, es importante determinar la técnica y campos de tratamiento en donde además de tratar el lecho prostático se deberá incluir las cadenas ganglionares para poder determinar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo sometidos a prostatectomía.

OBJETIVOS

A. Objetivo general

Determinar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo al lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas.

B. Objetivos específicos

B.1. Determinar la falla loco regional en pacientes con cáncer de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas

B.2. Determinar metástasis a distancia en pacientes con cáncer de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas

B.3. Determinar sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas.

B.4. Determinar dosis de tratamiento que recibieron los pacientes con cáncer de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas.

MATERIAL Y METODO

a) Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal que describe sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas en el período 2010 – 2015

b) Población

Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico cáncer de próstata de alto riesgo sometido a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas en el período 2010 – 2015

c) Muestra

Se incluirá a toda la población que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión

c.1) criterios de inclusión

- Pacientes del sexo masculino mayores de 50 años
- Diagnostico histopatológico de cáncer de próstata de alto riesgo
- Pacientes sometidos a prostatectomía radical
- Pacientes que recibieron radioterapia adyuvante

c.2) criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo que no fueron sometidos a prostatectomía radical.
- Pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo que no recibieron radioterapia adyuvante.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de bajo y riesgo intermedio.
- Pacientes que presentan otras neoplasias.

d) Definición operacional

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	CRITERIO DE MEDICION
Sobre vida libre de enfermedad	Cualitativa	Nominal	Tasa de incidencia
Cáncer de próstata de alto riesgo	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Prostatectomía radical	Cuantitativo	Nominal	Porcentaje
Radioterapia adyuvante	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Falla loco regional	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Metástasis a distancia	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Dosis de tratamiento	Cuantitativa	Continua	Grays

- e) Procedimiento y técnica
Se realizará la revisión de historias clínicas que se encuentren registradas en el departamento de Epidemiología y Estadística bajo los diagnósticos correspondientes a cáncer de próstata de alto riesgo con código de CIE10: C 61 que han sido sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante solo a lecho prostático, se realizará la verificación del diagnóstico según el reporte de anatomía patológica y laboratorio, luego se procederá a completar la información mediante nuestra ficha de recolección elaborada, en el área de archivo de historias clínicas que comprendan el año 2010 al 2015, en el periodo de mayo y junio del presente año .
- f) Aspectos éticos del estudio
Este proyecto de investigación deberá ser evaluado para su aprobación ante el comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; posteriormente se realizara el proceso de recolección de la información. Los resultados obtenidos de este estudio solo se utilizaran con fines académicos.
Debido a que es un estudio retrospectivo no necesita consentimiento informado solo requiere revisión de historias clínicas, además no se realizará ningún procedimiento o intervención en los participantes, solo se recolectará información sin ponerlos en riesgo.
- g) Plan de análisis
La información epidemiológica, clínica y terapéutica recolectada mediante la tabla de recolección de datos será analizada usando estadísticas de resumen.
Los datos se registrarán en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa se utilizará software STATA, considerando todas las variables e indicadores. El análisis estadístico descriptivo y analítico se realizó con el mismo paquete estadístico. Para las variables cuantitativas se determinará medidas de tendencia central (mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar). Para las variables cualitativas se determinará frecuencias y porcentajes. También se utilizar la curva de Kaplan meier para determinar la sobrevida libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
- 2) D'Amico AV, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–974.
- 3) Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 200 Aug;178(2):493
- 4) Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994 May;151(5):1326-29
- 5) Valicenti RK, 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):822–828.
- 6) Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366(9485):572-8.
- 7) Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate 96 ACTUALIZACIÓN EN ABRIL DE 2010 cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/ AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun 20;27(18):2924-30
- 8) Pound CR, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281(17):1591–1597, 1999. 316. NCCN: Prostate Cancer Guidelines, 2014.
- 9) Cornejo, J.; M. B. Roble, A. M. Martín y J. Bujjamer, «Cuestiones éticas, sociales y filosóficas planteadas por el empleo de la tecnología asociada a las radiaciones ionizantes, en imagenología y radioterapia.» *Biophronesis* (revista de Bioética de la Facultad de Medicina de la UBA), Vol. 2, N° 2, Revista de Bioética y Socioantropología en Medicina, ISSN 1850-4051, Buenos Aires, Argentina, 2012.(0)

- 10) Kupelian P, et al: Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: The combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(2):415–419, 2005
- 11) Pilepich MV, et al: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(5):1285–1290, 2005
- 12) Stephenson AJ, et al: Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 98(10):715–717, 2006
- 13) Lawton CA, et al: RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(2):383–387, 2009.
- 14) A. Pollack¹, T. G. Karrison², A. G. Balogh³, D. Low⁴, D. W. Bruner⁵, J. S. Wefel⁶, L. G. Gomella⁷, E. Vigneault⁸, J. M. Michalski⁹, S. Angyal¹⁰, H. Lukka¹¹, S. L. Faria¹², G. Rodrigues¹³, M. C. Beauchemin¹⁴, S. A. Seaward¹⁵, A. M. Allen¹⁶, D. C. Monitto¹⁷, W. Seiferheld², and H. M. Sandler
- 15) I.M. Thompson, C.M. Tangen, J. Paradelo, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer, a randomized clinical trials *JAMA*, 296 (2006), pp. 2329-2335
- 16) M. Roach, K. Bae, J. Speight, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610 *J Clin Oncol*, 10 (2007), p. 1200

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

	Presupuesto será asumido por los investigadores
Material de escritorio	150 nuevos soles
Internet	150 nuevos soles
Llamadas para coordinar	50 nuevos soles
Análisis de estadística	300 nuevos soles
TOTAL	650 nuevos soles

Cronograma

	2019					
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
Organización del proyecto de investigación	X	X	X			
Aprobación del comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia			X			
Aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas			X			
Revisión de historias			X	X		

Aplicación de instrumento de recolección			X	X		
Procesamiento de datos				X		
Análisis de datos				X		
Interpretación de datos				X	X	
Elaboración de informe					X	X
Comunicación de resultados						X

ANEXOS

Anexo 1. Formulario de Registro de datos

Paciente: ----- N° de HC -----

N° de Identificación: ----- Fecha de recolección: -----

Edad: -----

1. Informe anatomopatológico

Márgenes quirúrgicos () positivos () negativos

Gleason: a) <6 b) 7 c) 8-10

T patológico.....

Compromiso ganglionar: Si () No ()

Compromiso de vesículas seminales: Si () No ()

Extensión extracapsular: Si () No ()

2. niveles de PSA

Antes de la cirugía:

Después de la cirugía:

Fecha del último control:

3. Tratamiento con radioterapia

Tiempo después de la cirugía hasta la radioterapia:

Dosis y fraccionamiento de tratamiento:

Técnica de tratamiento:

4. Tratamiento con hormonoterapia

Bicalutamida () Triptorelina () otros ().....

5. recurrencia de enfermedad

Loco regional: Si () No ()

Distancia: Si () No ()

Ósea: Si () No ()

6. Tiempo de recurrencia de enfermedad después de haber sido sometidos a prostatectomía radical y radioterapia adyuvante?

< 1 año

1 año a 5 años

6 años a 10 años

7 años a 11 años

12 años a 17 años