

# Radioterapia de intensidad modulada en cáncer de próstata

Esta es una Actualización del Documento  
de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Nº 004. De Marzo 2012.

DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Nro.195

---

## PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA

CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL  
INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)

---

**Abril 2017**  
**Documento técnico**



PROGRAMA de  
**E**EFECTIVIDAD  
**C**CLÍNICA  
Maestría de la  
Universidad de Buenos Aires



**IECS**  
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLÍNICA Y SANITARIA

## Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dra. Cecilia Mengarelli

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

## **Radioterapia de intensidad modulada en cáncer de próstata**

### **Introducción**

El cáncer de próstata (CP) es una enfermedad prevalente a nivel mundial constituyendo la segunda causa de muerte oncológica masculina. La elección del tratamiento dependerá del estadio tumoral, riesgo de recurrencia y expectativa de vida. Los tratamientos actuales son observación controlada, prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia y el bloqueo hormonal.

La radioterapia tridimensional conformada (RTC3D) es una forma de radioterapia externa que se asocia a frecuentes eventos adversos. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es propuesta como una alternativa que permitiría administrar dosis altas con menores eventos adversos.

### **Tecnología**

La IMRT es una forma de radioterapia que permite mediante planificación y un colimador multiláminas modular el número y dosis de los haces de radiación. Esto permite irradiar el tumor con mayores dosis, minimizando la radiación recibida por los órganos adyacentes.

### **Objetivo**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de radioterapia de intensidad modulada en cáncer de próstata.

### **Métodos**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud. Se realizó un esfuerzo adicional para identificar aquellos estudios que priorizaran la inclusión de pacientes mayores de 65 años.

### **Resultados**

Se seleccionaron dos meta-análisis, tres RS, tres ECAs, cuatro series de casos, tres ETS, catorce GPC, nueve políticas de cobertura. No se encontraron estudios que comparen IMRT con prostatectomía y conducta expectante.

Un meta-análisis (2016) comparó la efectividad y la toxicidad del uso de IMRT versus RTC3D para pacientes con CP con un tiempo de seguimiento entre cinco a 120 meses (n 924). No se demostró mejoría de la supervivencia global (RR: 1,17; IC 95%: 0,96 - 1,19) pero sí una reducción de los niveles de PSA a favor de IMRT (RR: 1,17; IC 95%: 1,08 - 1,27). Con respecto a la toxicidad aguda, la IMRT disminuyó la incidencia de eventos agudos gastrointestinales grado 2 a 4 (RR: 0,59; IC 95%: 0,44 - 0,78), no evidenciándose disminución en síntomas genitourinarios y sangrado rectal.

Otro meta-análisis (2016) comparó la toxicidad de radioterapia convencional versus radioterapia hipofraccionada (menos de cinco sesiones) utilizando las técnicas IMRT (n: 2668) y RTC3D (n: 1261). En el análisis de la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal la IMRT convencional mostró disminución de los síntomas versus respecto a la RTC3D convencional (31% y 23% versus 43 y 41%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Cuando se comparó la toxicidad entre IMRT convencional versus IMRT hipofraccionada no se encontró diferencias en lo que respecta a toxicidad aguda y crónica.

Un ECA de no inferioridad comparó la radioterapia convencional 74 Gy (n: 1065) versus IMRT hipofraccionada 60 Gy (n: 1064) o IMRT hipofraccionada 57 Gy (n 1077) en pacientes con CP localizado con PSA < 40 ng/dl y un tiempo de seguimiento medio de 62,4 meses. Las tasas libres de recaída fueron mayores cuando se usó IMRT hipofraccionada 60 Gy (90,6%; IC 95%: 88,5 - 93,2) versus radioterapia convencional 74 Gy (88,3%; IC 95%: 86 - 90). El tratamiento con IMRT de 60 Gy no fue inferior en términos de eficacia cuando se comparó con IMRT de 74 Gy (HR: 0,84 IC95% 0,68 - 1,03), evidenciándose un posible leve beneficio a dosis de IMRT mayores. No hubo diferencias en la toxicidad tanto aguda como tardía.

La GPC de la Asociación Europea de Urología (2016) recomienda la IMRT para pacientes con CP en todos los estadios, dado la baja toxicidad comparada con RTC3D, recomendando dosis entre 74 y 80 Gy.

Las distintas GPC estadounidenses sobre cáncer de próstata (2016 - 2014) establecen que no hay estudios que demuestren efectividad superior del uso de IMRT versus radioterapia convencional, pero sugieren que IMRT posee menos eventos adversos.

La GPC de Canadá, Chile y México recomiendan la RTC3D o IMRT para el tratamiento del CP, sugiriendo para pacientes con riesgos intermedios o altos la IMRT porque permitiría aplicar dosis más altas con menor toxicidad.

Los financiadores de salud estadounidenses, europeos y argentinos cubren el tratamiento del CP con IMRT. No es así en algunos países de Latinoamérica (Chile, Brasil, México, Colombia y Uruguay).

### **Conclusiones**

Evidencia de moderada calidad sugiere que el tratamiento de pacientes en diferentes estadios de CP con IMRT, comparado con RTC3D, no demostró mejoría de la sobrevida global, pero podría asociarse a una menor recurrencia bioquímica, menor riesgo de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria aguda y tardía.

Las guías de práctica clínica recomiendan tanto IMRT como RTC3D para el tratamiento de pacientes con CP. Para los pacientes con CP con riesgo intermedio o alto la IMRT permitiría aplicar dosis más altas (74 - 80 gy) con menor toxicidad.

Los financiadores de salud estadounidenses y europeos dan cobertura a esta terapia. En Latinoamérica no se da cobertura a esta tecnología para cáncer de próstata, exceptuando Argentina, donde es financiado por el Sistema Único de Recupero.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de próstata (CP) es una enfermedad prevalente a nivel mundial, constituyendo la segunda causa de muerte oncológica en la población masculina de nuestro país, con una incidencia estimada de 44 nuevos casos cada 100.000 habitantes.<sup>1,2</sup>

El riesgo de presentar este tumor aumenta con la edad; más del 60% de todos los casos de CP son diagnosticados en individuos mayores de 65 años, siendo la casi totalidad de los mismos observados luego de los 50 años.<sup>3</sup>

El diagnóstico de esta neoplasia puede ser realizado ante sospecha clínica por síntomas compatibles o por el rastreo de próstata con antígeno prostático específico (PSA).<sup>4</sup>

La historia natural del CP comprende tres etapas: el CP localizado (limitado a la glándula); el CP localmente avanzado (el tumor atraviesa la cápsula prostática y se extiende a las vesículas seminales y a los tejidos periprostáticos) y el CP diseminado (el tumor se extiende a los ganglios linfáticos pélvicos y/o produce metástasis a distancia, principalmente óseas). Para su estadificación clínica se utiliza la clasificación TNM (tumor - nodo linfático - metástasis) elaborada por el Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) y la clasificación histológica según la escala de Gleason, (Anexo 1). El riesgo de recurrencia se establece a través del estadio tumoral, el puntaje de la escala de Gleason y el valor de PSA.<sup>4,5</sup>

El pronóstico del cáncer de próstata se define a través del riesgo definido:

- bajo riesgo: PSA < 10ng/ml, Gleason 6 o T1c – T2a
- riesgo intermedio: PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 o T2b -T2c.
- riesgo alto: PSA > 20 ng/ml, Gleason 8 o T3a.<sup>5,6</sup>

Entre las modalidades de tratamiento actual para el CP se encuentran la observación controlada o expectante, la cirugía (prostatectomía radical), la radioterapia (radiación externa y braquiterapia) y el bloqueo hormonal. La selección de los mismos dependerá del estadio tumoral, riesgo de recurrencia, expectativa de vida y preferencias del paciente.<sup>7</sup> En dicha decisión debe tenerse en cuenta que la mayoría de los tumores tiene una progresión lenta, falleciendo la mayoría de los pacientes por causas no relacionadas al tumor y que los tratamientos tienen importante morbilidad asociada.<sup>8</sup>

La técnica más frecuentemente utilizada en pacientes no metastásicos es la Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC3D). Esta terapia se asocia a eventos adversos que se localizan generalmente en el tracto urinario (síntomas irritativos y obstructivos, incontinencia, hematuria, uretritis, estrechez uretral, etc.), digestivo (diarrea, proctitis, etc.) y genital (impotencia).<sup>4</sup>

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es propuesta como una alternativa terapéutica a la RTC3D, por el potencial que tiene de administrar dosis altas con menores eventos adversos.

## **2. LA TECNOLOGÍA**

La IMRT es una forma avanzada de radioterapia conformada en tres dimensiones que mediante una compleja planificación previa y la adición de un colimador multiláminas al acelerador lineal, permite modular el número de haces de radiación y la dosis a administrar por cada uno de ellos.<sup>9</sup>

El sistema de planificación tridimensional permite delimitar las dosis mínimas y máximas admisibles en el volumen blanco de tratamiento y las restricciones de dosis para los diferentes órganos en riesgo (planificación inversa). El acelerador lineal con colimador multiláminas permite emitir diferentes dosis de haces a diferencia de la RTC3D en donde todos los haces tendrán la misma intensidad. Esta modulación se traduce en la posibilidad de irradiar el tumor con mayores dosis, minimizando la radiación recibida por los órganos adyacentes.<sup>9</sup>

Variantes de IMRT: Un factor muy importante a tener en cuenta en la planificación y administración posterior de IMRT es el movimiento de los órganos. Las técnicas más nuevas de IMRT han sido diseñadas para minimizar los efectos de estos movimientos. Esto incluye la IMRT guiada por imágenes (en donde el movimiento de los órganos es visualizado y corregido en tiempo real) y tomoterapia.<sup>10</sup>

Escalamiento de dosis: Antes del advenimiento de la radioterapia conformada, las dosis utilizadas en próstata eran de 64 gy en fracciones de 2 gy. Sin embargo, varios estudios aleatorizados han demostrado que el escalamiento de dosis (76 - 80 gy) reduce el riesgo de recaída bioquímica, aunque por el momento no se ha demostrado efectos en la supervivencia global.<sup>10</sup>

## **3. OBJETIVO**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de radioterapia de intensidad modulada en pacientes con cáncer de próstata.

#### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (ProstaticNeoplasms[Mesh] OR ProstateNeoplas\*[tiab] OR ProstaticNeoplas\*[tiab] OR ProstateCancer[tiab] OR ProstaticCancer[tiab]) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated[Mesh] OR Intensity-Modulated[tiab] OR IMRT[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Se realizó un esfuerzo adicional para identificar aquellos estudios que priorizaran la inclusión de pacientes mayores de 65 años.

#### **5. RESULTADOS**

Se seleccionaron dos meta-análisis, tres RS (dos de evaluación de costo efectividad), tres ECAs, cuatro series de casos, tres evaluaciones de tecnología sanitaria, catorce guías de práctica clínica, nueve políticas de cobertura.

No se encontraron estudios que comparen IMRT con otros tipos de tratamiento como prostatectomía y conducta expectante. No se encontró ningún estudio que reporte la efectividad y seguridad de la IMRT en pacientes con indicación de radioterapia de adyuvancia o rescate y/o en pacientes con metástasis óseas

##### **a) Revisiones sistemáticas**

Ting Yu y cols publicaron en 2016 un meta-análisis que comparaba la efectividad y eventos adversos (toxicidad) sobre el uso de IMRT (rango dosis 70 - 85,3 gy) versus RTC3D (rango dosis 55 - 80gy) para pacientes con cáncer de próstata (77,3% estadio I/II y 22,7% estadio III/IV).<sup>11</sup> Se incluyeron 16 series de casos retrospectivas y cinco series de casos prospectivas. (n: 9556 pacientes). El tiempo de seguimiento fue entre cinco meses a 120 meses. Tres estudios (n: 924) no mostraron mejoría de la supervivencia global (RR: 1,17; IC 95%: 0,96 - 1,19) y seis estudios (n: 2400 pacientes) mostraron reducción de los niveles de PSA a favor de IMRT (RR: 1,17; IC 95%: 1,08 - 1,27). Con respecto a la toxicidad, la IMRT disminuyó la incidencia de eventos agudos gastrointestinales grado 2 - 4 (RR: 0,59; IC 95%: 0,44 - 0,78) versus RTC3D, no evidenciándose disminución en síntomas genitourinario y sangrado rectal. En la



evaluación de toxicidad tardía, la IMRT mostró beneficios en síntomas gastrointestinales al año (RR: 0,38; IC95%: 0,15 - 0,97), a los cinco años (RR: 0,55; IC95%: 0,31 - 0,98) y en los síntomas rectales al año (RR: 0,48; IC95%: 0,27 - 0,85) versus RTC3D. No se evidenció mejoría de la toxicidad de síntomas genitourinarios a largo plazo.

Di Franco y cols publicaron en 2016 un meta-análisis en donde comparaban la toxicidad de radioterapia convencional versus hipofraccionada (menos de cinco sesiones) utilizando las técnicas de IMRT (n: 2668 pacientes) y RTC3D (n: 1261 pacientes). Se incluyeron 11 series de casos que comparaban IMRT convencional versus IMRT hipofraccionada. En el análisis de la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal cuando se comparaba IMRT convencional versus RTC3D convencional se evidenció disminución de los síntomas cuando se usaba la IMRT (31% y 23% con OR 0,67 versus 43% y 41% con OR 0,77, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Cuando se comparaba la toxicidad entre IMRT convencional versus IMRT hipofraccionada no se encontró diferencias en lo que respecta a toxicidad aguda y crónica.<sup>11</sup>

Murray y cols. publicaron en 2014 una RS con el objetivo de evaluar el riesgo de tumores secundarios luego de radiación prostática. Incluyeron 19 registros, 21 series de casos institucionales y 7 series de casos de otro tipo. La mayoría de los pacientes recibieron radioterapia convencional o tridimensional; solo dos series incluyeron pacientes que recibieron IMRT. Se encontró un mayor riesgo de segundas neoplasias luego de irradiación prostática, aunque el riesgo sería pequeño (1 en 220 a 290 pacientes; 1 en 70 en pacientes con seguimiento mayor a 10 años). Una de las cohortes publicadas en 2011 comparó 2120 pacientes que recibieron radioterapia (n= 1060) o cirugía (n= 1060). De los pacientes irradiados, un 36% recibió radioterapia bidimensional y un 29% recibió RTC3D o IMRT. El uso de radioterapia convencional se asoció a un mayor riesgo de segundas neoplasias (HR: 1,76; IC 95%: 1,3 - 2,4), no observándose esta asociación con el uso de RTC3D o IMRT (HR: 0,8; IC 95%: 0,55 - 1,2). Otra serie de casos de 897 irradiados con IMRT no encontró diferencias significativas de riesgo de segundas neoplasias a 5 años. Tampoco se encontró diferencias al compararse un subgrupo de estos pacientes irradiados con 1348 que recibieron prostatectomía.<sup>12</sup>

#### **b) Ensayos clínicos controlados aleatorizados**

Dearnaley y col publicaron el 2016 un E ECA de no inferioridad que comparaba a radioterapia convencional 74 gy (n 1065) versus IMRT hipofraccionada 60 gy (n 1064) o IMRT hipofraccionada 57 gy (n 1077) en pacientes con cáncer de próstata localizado con PSA < 40 ng/dl.<sup>13</sup> El objetivo primario fue evaluar la recaída del cáncer o la falla en la disminución de niveles de PSA. El 97% de los pacientes recibieron terapia de

deprivación androgénica. El tiempo de seguimiento medio fue de 62,4 meses. Las tasas libres de recaída fueron 88,3% (IC 95%: 86 – 90%) para el grupo tratado con radioterapia convencional 74 gy, 90,6% (IC 95%: 88,5 - 93,2%) para el grupo IMRT hipofraccionada 60 gy y de 85,9% (IC 95%: 83,3 – 88%) para el grupo IMRT hipofraccionada 57 gy. El tratamiento con una dosis de 60 gy no fue inferior cuando se comparaba con una dosis de 74 gy (HR: 0,84; IC 95%: 0,68 - 1,03). Tampoco se demostraron diferencias cuando se realizó un análisis ajustado por edad (> 69 años). No se demostraron diferencias en la toxicidad tanto aguda como tardía.

Mason y cols publicaron en 2015 un E ECA para evaluar el uso de terapia de deprivación androgénica (n: 602) versus terapia de deprivación androgenica más IMRT (n: 603) en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3- 4).<sup>14</sup> La aleatorización se realizó entre los años 1995 y 2005. La edad media de los pacientes fue de 70 y u n tiempo se seguimiento de ocho años. En la evaluación de la sobrevida global la adición de IMRT presentó una reducción de riesgo de muerte del 30% (HR: 0,70; IC 95%: 0,57 - 0,85%). La media de sobrevida global fue de 9,7 años para los pacientes tratados con terapia de deprivación androgénica versus 10,9 años con la adición de IMRT. En el análisis de la sobrevida de enfermedad específica también se evidenció una reducción de riesgo con a la adición de IMRT (HR: 0,46; IC 95%; 0,34 - 0,64). No hubo diferencias en muertes por otras causas. En la evaluación de la progresión de la enfermedad (definida por niveles de PSA) a los 10 años fue del 27 % (IC 95%: 23 - 32) para los pacientes tratados con deprivación androgénica versus 63% (IC 95%: 57 - 68) cuando se adicio IMRT.<sup>14</sup>

Wilkins y cols publicaron en el 2015 un ECA de no inferioridad que comparaba radioterapia convencional versus IMRT hipofraccionada. en pacientes con cáncer estadio T1b-T3a con tratamiento de deprivación andrógena. Los pacientes fueron aleatorizados a radioterapia convencional 74gygy (n: 696) versus IMRT hipofraccionada 60 gy (n: 698) o IMRT hipofraccionada 57 gy (n: 706). El objetivo primario del estudio fue evaluar la calidad de vida asociado a la toxicidad entre los diferentes tratamientos. El tiempo medio de seguimiento fue de 50 meses. Se utilizaron cuestionarios que evaluaban síntomas gastrointestinales, urinarios y sexuales. No se demostraron diferencias de toxicidad tanto aguda crónica entre los diferentes esquemas terapéuticos.<sup>15</sup>

### **c) Series de casos**

Sveistrup y col. publicaron 2016 una serie de casos prospectiva para evaluar la calidad de vida luego del tratamiento con IMRT en pacientes con cáncer de próstata estadio T2

sin metástasis.<sup>16</sup> Se incluyeron 67 pacientes con una edad media de 67 años que recibían terapia de deprivación androgénica coadyuvante. Se evaluó la calidad de vida antes de la terapia con IMRT y al año. Se utilizó el cuestionario SF36, los pacientes mostraron cambios significativos en el dominio físico (mejoría del dolor) pero un empeoramiento en la vitalidad general y del estado cognitivo.<sup>16</sup>

Habi y col. publicaron en 2015 una serie de casos prospectivo controlado (Platin 1, fase II) para evaluar la toxicidad del IMRT aplicado en región pelviana en pacientes con cáncer de próstata avanzado localmente (alto riesgo de metástasis ganglionares pelvianas).<sup>17</sup> Se incluyeron 40 pacientes con una edad media de 70 años seguidos durante 23,4 meses (rango 2,8 - 31,7 meses). Todos los pacientes recibieron terapia hormonal. La incidencia de toxicidad aguda gastrointestinal fue de para el grado 1 de 56,8% y para el grado 2 de 21,6%. No hubo casos de toxicidad aguda grado 3-4. El 6,1% de los pacientes presentaron toxicidad tardía. Con respecto a la toxicidad aguda genitourinaria fue del 78,4 %, siendo la cistitis aguda el evento más común (35,1%). En la evaluación de la enfermedad libre de progresión el 91,9 % no presento aumento de niveles de PSA a los dos años. Tres pacientes presentaron recurrencia, una de ellos presento metástasis ósea.<sup>17</sup>

Ricco y cols publicaron en 2016 una serie de casos retrospectiva (n 270 pacientes) sobre el uso radiación corporal estereotáctica (RCE) versus IMRT en pacientes con cáncer de próstata Gleson 6-7, psa >10 ng/ml.<sup>18</sup> Se evaluó el tiempo a no recaída bioquímica (psa) con un tiempo de seguimiento de 50 meses. No se evidenció diferencias entre ambos tratamientos a los 6 años (tiempo actuarial de no recaída bioquímica: IMRT 89,9% versus RCE 91,9%, p ns). No se encontraron diferencias en toxicidad aguda entre ambos tratamientos.<sup>18</sup>

Dolezel y col publicaron en el 2015 una serie de casos que comparaba el tratamiento con RTC3D (n: 320) versus IMRT 78/82 gy (N: 233) en pacientes con cáncer de próstata de diferentes estadios con un tiempo de seguimiento medio de 106 meses para el grupo RTC3D y de 60 meses para el grupo IMRT.<sup>19</sup> Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años fueron mejores para los pacientes tratados con IMRT versus RTC3D (riesgo bajo: 86,1% versus 80,4%, p ns, riesgo intermedio 76,3% versus 53,7% p <0,005 y riesgo alto 72,2% versus 46,1% p <0,005, respectivamente).<sup>19</sup>

#### **d) Evaluaciones económicas:**

Muralidhar y cols publicaron en el 2016 una RS de estudios de costo efectividad estadounidenses para el tratamiento de cáncer de próstata.<sup>6</sup> Se incluyeron ocho estudios que incluían pacientes con riesgo bajo o intermedio y que comparaban

radioterapia externa, IMRT, braquiterapia, terapia con haz protones, cirugía y conducta expectante. Los estudios usaron modelos de Markov. Los estudios mostraron que la braquiterapia o terapia de radiación de cuerpo estereotáctica fue más costo efectiva que la IMRT o terapia con haz protones. Estos hallazgos se basan en los bajos de labraquiterapia o terapia de radiación de cuerpo estereotáctica a igual efectividad y toxicidad de las cuatro terapias. Dos estudios mostraron que la cirugía es más costo efectiva que IMRT en pacientes con riesgo bajo de cáncer de próstata.

Amin y cols, realizaron una RS en el 2014 que evaluaba la costo-efectividad de distintas técnicas de RT para el tratamiento de cáncer de próstata (paciente >65 años).<sup>20</sup> Se analizan 3 ensayos que comparan 3D e IMRT (desde el punto de vista Medicare, de pagador canadiense y un último ensayo de RT hipofraccionada con escala de dosis). Los autores concluyen que la costo-efectividad es incierto y sólo puede considerarse costo efectivo asumiendo que la IMRT mejora la sobrevida libre de recaída bioquímica (ensayo de Hummel y col, con esquema hipofraccionado y dosis escalada a 80 gy para 3D y 81 gy para IMRT), mientras que para escenarios con sobrevida equivalente con sólo una diferencia en toxicidad tardía GI, no fue costo efectiva. Otros factores que pueden aumentar el costo-efectividad incluyen la disminución de los costos de IMRT, horizonte de tiempo prolongado/pacientes jóvenes.<sup>20</sup>

### **5.1 Guías de práctica clínica**

La asociación europea de urología en las GPC (2016) recomiendan como la IMRT como tratamiento de radioterapia externa como patrón de oro por la baja toxicidad comparada con RTC3D para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en todos los estadios.<sup>21</sup> La dosis recomendada es de 74-80 gy. Recomiendan que el tratamiento de cáncer de próstata riesgo bajo la IMRT como único tratamiento, para riesgo intermedio IMRT más versus terapia de deprivación androgénica durante seis meses y para pacientes con riesgo alto IMRT más versus terapia de deprivación androgénica durante dos a tres años.<sup>21</sup>

La sociedad de imágenes de estados unidos en sus guías sobre cáncer de próstata del 2016 establecen que no hay estudios que demuestren efectividad superior en el uso de IMRT versus radioterapia convencional, pero ésta podría ser indicada en todos los estadios de pacientes con cáncer de próstata.<sup>22</sup>

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicada en 2015, recomienda que de realizar radioterapia, se utilice utilizar algún tipo de radioterapia conformada para reducir los eventos adversos (nivel de evidencia I, Fuerza de la recomendación A).<sup>5</sup> Pese a que menciona la IMRT como una opción para reducir la

radiación de tejido normal, el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación que sostiene esta afirmación es mucho menor (nivel de evidencia III, fuerza de recomendación B).<sup>5</sup>

La guía de práctica clínica de la Red Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de 2014 (del inglés, *National Comprehensive Cancer Network*) menciona tanto la IMRT como la RTC3D para el tratamiento de cáncer de próstata, aunque destaca que la primera tendría menor toxicidad gastrointestinal y podría requerir menor cantidad de tratamientos de rescate en algunos estudios, a cambio de un mayor costo. Ante dosis mayores a 78 Gy sugiere emplear radioterapia guiada por imágenes.<sup>8</sup> Recomiendan que en pacientes con tumores de riesgo bajo, la dosis empleada sea de 75,6-79,2 Gy en fracciones convencionales. En cambio, en pacientes con riesgo intermedio o alto, sugieren dosis hasta 81 Gy ya que proveen un mejor control de la enfermedad por valores de PSA.<sup>8</sup>

El ministerio de salud de Chile en sus guías sobre el manejo de pacientes con cáncer de próstata del 2015 recomienda la radioterapia (RTC3D o IMRT) como una alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata.<sup>23</sup> Establecen que no hay evidencia que demuestre que la IMRT es superior a IMRT en efectividad y toxicidad.<sup>23</sup>

Las GPC del Ministerio de salud Argentino del 2015 en la guía de manejo de pacientes con cáncer de próstata establecen que la recomendación en el uso de la modalidad de IMRT en pacientes con cáncer de próstata localizado dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales (especialmente en barreras de acceso por costos y barreras sociales).<sup>24</sup>

En las guías de diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Próstata publicadas por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE su sigla del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del 2014, se recomienda la radioterapia radical como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localizado con riesgo intermedio-alto.<sup>7</sup> En este caso, sugieren utilizar dosis superiores a 74 Gy, con técnicas que permitan optimizar la dosis recibida por el tumor y minimicen los riesgos de daño de los tejidos sanos (no se hace mención específicamente a IMRT). En el caso de tumores localmente avanzados recomiendan radioterapia pelviana en los casos que haya más de un 15% de probabilidades de compromiso ganglionar y el paciente reciba radioterapia + tratamiento hormonal. No especifican técnica radiante a utilizar.<sup>7</sup>

El Panel de Expertos de indicaciones de IMRT con la colaboración del Programa de Cuidado del Cáncer de Ontario publicó en 2014 una guía de Práctica clínica basándose en los resultados de la revisión sistemática efectuada por el mismo grupo.<sup>25</sup> En ella

recomiendan la utilización de IMRT por sobre RTC3D cuando se requieran dosis mayores a 70 Gy, argumentando que ante dosis similares la IMRT sería al menos igual o más efectiva que la RTC3D en términos de toxicidad GI y GU. Concluyen además que la evidencia es por el momento insuficiente para recomendar IMRT o RTC3D en pacientes que reciban radioterapia adyuvante postoperatoria.<sup>25</sup>

El centro de Cáncer de Ontario en sus guías sobre IMRT para cáncer de próstata del 2013 recomienda el tratamiento con IMRT para el tratamiento radical de cáncer de próstata. No recomienda su uso como terapia coadyuvante luego de haber realizado una prostatectomía.<sup>26</sup>

La Sociedad Americana de Urología en su Guía del abordaje del paciente con cáncer de Próstata localizado, actualizada en 2011 menciona que la IMRT permite administrar mayores dosis de radioterapia en forma precisa y localizada reduciendo las complicaciones asociadas.<sup>27</sup> Sin embargo no realiza ninguna recomendación acerca de cuál debe ser la técnica de radioterapia externa de elección en estos pacientes.

Las GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata mexicana del 2010 recomiendan el uso de RTC3D o IMRT en diferentes dosis de acuerdo al riesgo del paciente.<sup>28</sup>

El grupo de la Facultad de Radiación Oncológica de Australia y Nueva Zelanda publicó en 2010 un consenso para el tratamiento con radioterapia externa en cáncer de próstata.<sup>29</sup> Concluyen que la RTC3D debiera ser considerada el mínimo estándar para administrar radioterapia externa, reservando la IMRT para los casos en que no se pueda reducir la dosis a recibir en los órganos adyacentes mediante RTC3D. Argumentan esta recomendación basados en la menor toxicidad gastrointestinal tardía reportada por la IMRT en estudios retrospectivos y la posibilidad de aumentar las dosis sin el consecuente aumento de eventos adversos.

En la guía de práctica clínica publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en 2008 se recomienda el uso de IMRT en pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio o alto, argumentando la posibilidad de administrar con esta técnica dosis superior a 78 Gy con menor riesgo de eventos adversos.<sup>30</sup> En tumores de bajo grado, esta terapéutica no ofrecería beneficios respecto a la RTC3D. En pacientes con tumores localmente avanzados también es de elección la IMRT. Estas recomendaciones se basan en las conclusiones efectuadas por un Análisis de Tecnología de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia del 2005 que concluye que no hay evidencia acerca de diferencias en la efectividad de IMRT versus RTC3D, pero la

primera se asociaría a menor riesgo de toxicidad rectal grado 2-3 y mejor calidad de vida en el aspecto sexual.<sup>31</sup>

La Sociedad Francesa de Radioterapia Oncológica<sup>38</sup> en sus guías de 2007, menciona tanto la RTC3D como la IMRT como técnicas disponibles para irradiar la próstata.<sup>31</sup>

## **5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias**

Cesaroni y col realizaron en 2015 una Evaluación de Tecnología Sanitaria realizada por el ministerio de salud de Argentina sobre las distintas terapias del cáncer de próstata.<sup>24</sup> En la evaluación del uso de IMRT reportan que no se demostró beneficio en sobrevida global que su uso dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales (especialmente en barreras de acceso por costos y sociales). Realizan un panel de expertos quienes recomiendan el uso de IMRT en pacientes con cáncer de próstata localizado en los que se indique radioterapia como tratamiento definitivo, se sugiere el uso de técnicas de alta precisión por mayor posibilidad de control local con altas dosis, menor toxicidad tardía y prolongación del tiempo en relación a la recaída bioquímica, con el consiguiente mayor tiempo libre hasta el tratamiento sistémico de rescate.<sup>25</sup>

La sociedad de radiología brasileña realiza una evaluación del tratamiento de IMRT para cáncer de próstata con el objetivo de delinear GPC.<sup>32</sup> En el análisis de la efectividad establecen que no hay estudios que demuestren cual tratamiento es más efectivo (cirugía, radioterapia, conducta expectante). Recomiendan el uso IMRT para cáncer de próstata a una dosis de 78 gy para pacientes con cáncer de próstata localizado, para pacientes con metástasis ganglionares. El uso de IMRT hipofraccionada es una alternativa adecuada por los beneficios de ser una terapia más corta con posibles menos efectos tóxicos pero con costos altos.<sup>33</sup>

Una Evaluación de Tecnología Sanitaria publicada en 2012 por la Autoridad en Salud del Estado de Washington y realizada por el Centro de Políticas basadas en Evidencia de la Universidad de Portland (Oregon)<sup>39</sup> analiza la efectividad y seguridad de la IMRT respecto a la RTC3D en distintos tipos de neoplasias efectuando una revisión sistemática de la literatura.

En el caso de cáncer de próstata, encuentra 3 RS y 7 estudios de cohorte en los que se analiza la efectividad entre ambas técnicas.<sup>33</sup> Reporta que en base a baja calidad de evidencia no existen diferencias entre ambas técnicas en la sobrevida libre de recaída bioquímica a 30 meses, pero que podría haber una diferencia significativa a los 60 meses. También existe baja calidad de evidencia que sugiere menores tasas de recidivas tumorales con IMRT. Respecto a la toxicidad, evidencia de baja calidad sugiere que la IMRT tendría menor riesgo de eventos adversos GI agudos y tardíos, sin

diferencias en la toxicidad GU. Evidencia de baja calidad metodológica también sugiere que los pacientes sometidos a IMRT tendrían menor riesgo de fractura de cadera pero mayor riesgo de disfunción eréctil. El grado de evidencia que respalda la costo-efectividad de esta intervención en Estados Unidos es muy baja.<sup>34</sup>

La Agencia Nacional de Salud brasilera publicó en 2009 una ETS sobre IMRT para cáncer de próstata.<sup>34</sup> Establecen que no existe evidencia adecuada que muestre la efectividad de la IMRT para cáncer de próstata de sobrevida y calidad de vida de los pacientes.<sup>35</sup>

### **5.3 Políticas de cobertura**

En la República Argentina, el Programa Médico Obligatorio de la Superintendencia de Servicios de Salud, no contempla la cobertura de la IMRT en el tratamiento del cáncer de próstata, aunque sí tiene obligación de cobertura la RTC3D en este tipo de pacientes.<sup>35</sup> Sin embargo, tanto la IMRT como la RTC3D tienen recuperado por el Sistema Único de Recupero (SUR). Para el recuperado de IMRT, el paciente debe cumplir los siguientes requisitos:<sup>36</sup>

- Indicaciones: tumor localizado (ausencia de ganglios linfáticos y metástasis a distancia), edad no mayor a 65 años con buen estado general.
- Fundamento diagnóstico: anatomía patológica, PSA, ecografía prostática, centellograma óseo corporal, Tomografía computarizada abdomino-pelviana.
- La documentación a presentar para el reintegro: informe de anatomía patológica, ecografía prostática, niveles de PSA, centellograma óseo y tomografía protocolo de IMRT donde conste dosis total aplicada con firma y sello del profesional interviniente y del auditor del agente de seguro de salud.<sup>36</sup>

En Brasil, Chile, México, Uruguay, Colombia no contempla la cobertura de la IMRT en el tratamiento del cáncer de próstata.<sup>37-40</sup>

En Estados Unidos, todos los financiadores privados de salud (United Healthcare, Cigna, Medicare) relevados cubren la IMRT, para su cobertura.<sup>41-43</sup>

Aetna, consideran la terapia radiante por intensidad modulada como médicamente necesaria en el tratamiento de tumores radiosensibles donde estructuras críticas no puedan ser adecuadamente protegidas por RTC3D, no definiendo un criterio específico para la cobertura de cáncer de próstata. Establecen que la dosis a usar es de 70 gy para pacientes con cáncer de próstata localizado y de 75 a 80 gy para pacientes con riesgo intermedio o alto.<sup>44</sup>



BlueCross BlueShield cubre la IMRT en pacientes con CP localizado, cuando se utilicen dosis de 75-80 gy.<sup>45</sup>

Los sistemas de salud alemán y francés cubren la IMRT para pacientes con cáncer de próstata.<sup>46,47</sup>

## **6. CONCLUSIONES**

Evidencia de moderada calidad sugiere que el tratamiento de pacientes en diferentes estadios de CP con IMRT, comparado con RTC3D, no demostró mejoría de la sobrevida global, pero podría asociarse a una menor recurrencia bioquímica, menor riesgo de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria aguda y tardía.

Las guías de práctica clínica recomiendan tanto IMRT como RTC3D para el tratamiento de pacientes con CP. Para los pacientes con CP en estadios intermedios o altos la IMRT permitiría aplicar dosis más altas (74 - 80 gy) con menor toxicidad.

Los financiadores de salud estadounidenses y europeos dan cobertura a esta terapia. En Latinoamérica no se da cobertura a esta tecnología para cáncer de próstata, exceptuando Argentina, donde es financiado por el Sistema Único de Recupero.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salud; MdSdINSdPRelDdEeld. Estadísticas Vitales. Información Básica. Argentina. 2013 <http://deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro57.pdf>. Accessed 25 marzo 2017.
2. Globocan 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. . [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) Accessed 25 marzo 2017.
3. Cancer Facts and figures 2014 North America Atlanta. *American Cancer Society*. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Accessed 25 marzo 2017.
4. Gómez-Veiga A Rodríguez-Antolínb. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de prostataclínicamente localizado. Adherencia a las guías clínicas en un estudio poblacional nacional --- GESCAPF Estudio epidemiológico sobre la progresión de la enfermedad y el abordaje terapéutico en pacientes con cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2017
5. Parker C Gillissen S. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. . *Annals of Oncology*. 2015 69.
6. Muralidhar V Nguyen P. Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2016
7. National Institute for Health and Clinical Excellence ( NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment uidelines [CG175]. 2014 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>. Accessed 25 marzo 2017.
8. National Comprehensive Cancer network (NCN). Clinical Practice in Oncology. Prostate Cancer. Version 1. 2015 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#prostate](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#prostate) Accessed 25 marzo 2017.
9. Moon D Efstathiou J. What is the best way to radiate the prostate in Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2016? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016
10. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. 2015 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer\\_LRV3.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf) Accessed 25 marzo 2017.
11. Di Franco R Borzillo V. Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs conventional radiotherapy in low/intermediate risk localized prostate cancer: systematic review and meta analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(10): 17383.
12. Murray I Henry A Hoskin P. PROBATE group of GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 110. 2014 110(2):213-228
13. Dearnaley D Syndikus I. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. 2016. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30102-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30102-4.pdf). Accessed 25 marzo 2017.
14. Mason M Wendy R. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 19.
15. Wilkins A Mossop H. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015 16: 1605-1616.
16. Sveistrup J Ole Mortensen S. Prospective assessment of the quality of life before, during and after image guided intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Sveistrup et al. Radiation Oncology* 2016; 11: 117.
17. Habi G Katayama S. Helical intensity-modulated radiotherapy of the pelvic lymph nodes with a simultaneous integrated boost to the prostate - first results of the PLATIN 1 trial. *BMC Cancer*. 2015; 15: 868.
18. Ricco A Manahan G. The comparison of stereotactic Body radiation Therapy and intensity-Modulated radiation Therapy for Prostate cancer by NCCN risk groups. *Front. Oncol*. 2016; 6(184).

19. Dolezel M Karel Odrazka K. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(4):338346.
20. Amin NP Sher DJ. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12(4):391-408.
21. Mottet N Bellmunt J. EAU–ESTRO -SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2016.
22. National Imaging Associates USA. Clinical guideline Prostate cancer. 2016 <http://www1.radmd.com/media/357215/prostate-cancer-radonc-2016.pdf>. Accessed 25 marzo 2017
23. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores Chile. Guía Clínica Cáncer de próstata en personas de 15 años y más 2015 [http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Cancer-de-prostata\\_25-nov-2015.pdf](http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Cancer-de-prostata_25-nov-2015.pdf). Accessed 25 marzo 2017
24. Silvana Patricia Cesaroni Julia Celsa Ismael Ministerio de salud Argentina Cáncer de Próstata: Tratamientos de alto costo en enfermedad localizada y avanzada. 2015 <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000789cnt-66-guia-practica-clinica-cancer-de-prostata.pdf>. Accessed 25 marzo 2017
25. Cancer Care Ontario (CCO) and the Radiation Treatment Program CCO. The Role of IMRT in Prostate Cancer. 2014 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=86979>. Accessed 25 marzo 2017
26. Cancer Care Ontario (CCO). The Role of IMRT in Prostate Cancer. 2013. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=86979>. Accessed 25 marzo 2017
27. Thompson I Thrasher JB American Urological Association (AUA). Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. 2011. <http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf> Accessed 25 marzo 2017.
28. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) Mexico. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. 2010. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/140\\_GPC\\_CA\\_PR\\_OSTATA/Gpc\\_ca\\_prostata.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/140_GPC_CA_PR_OSTATA/Gpc_ca_prostata.pdf). Accessed 25 marzo 2017
29. Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito Urinary Group. Consensus guidelines for definitive external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54(6):513-525.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo España. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. 2008 [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_431\\_Ca\\_Prostata\\_ICs\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_431_Ca_Prostata_ICs_compl.pdf) Accessed 25 marzo 2017
31. Société Française de Radiothérapie Oncologique. Guide des Procédures de Radiothérapie Externe. 2007 [http://www.sfro.org/francais/guide\\_procedure\\_radiotherapie\\_2007.pdf](http://www.sfro.org/francais/guide_procedure_radiotherapie_2007.pdf). Accessed 25 marzo 2017
32. Radiology BSo. Treatment of prostate cancer with intensity modulated radiation therapy (IMRT). *rev assoc Med bras* 2015;61(1):8-16.
33. Clark E Thielke A Oregon Health and Science University. Intensity modulated radiation therapy. Portland, OR: Center for Evidence-based Policy. 2012 [https://www.hca.wa.gov/assets/program/09062012\\_imrt\\_final\\_report%5b1%5d.pdf](https://www.hca.wa.gov/assets/program/09062012_imrt_final_report%5b1%5d.pdf). Accessed 25 marzo 2017
34. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o câncer de próstata. 2009 <http://www.ans.gov.br/images/stories/noticias/pdf/20091105radioterapiaimrt.pdf>. Accessed 25 marzo 2017
35. Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002 Buenos Aires. Superintendencia de Servicios de Salud. 2002 <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed 25 marzo 2017

36. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de reintegro resolucion 400/16 2016 <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null>. Accessed 25 marzo 2017
37. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Câncer de próstata. 2017  
<http://conitec.gov.br/busca?searchword=C%C3%A2ncer%20de%20Pr%C3%B3stata&searchphrase=all>. Accessed 25 marzo 2017
38. Ministerio de Salud Chile. Listado de prestaciones Especificas 2016.  
[http://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP\\_2016\\_RECTIFICATORIO.pdf](http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf).
39. Plan Obligatorio de Salud (POS) Colombia. Radioterapia de Intensidad Modulada. 2017  
<https://www.minsalud.gov.co/salud/layouts/15/osssearchresults.aspx?u=https%3A%2F%2Fwww%2Eminsalud%2Egov%2Eco%2Fsalud&k=Radioterapia%20de%20Intensidad%20Modulada>. Accessed 25 marzo 2017
40. Consejo de salubridad general Mexico. Cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud. 2016 [http://www.csg.gob.mx/contenidos/CB2013/cuadro\\_basico.html](http://www.csg.gob.mx/contenidos/CB2013/cuadro_basico.html). Accessed 25 marzo 2017.
41. UnitedHealthcare. Intensity modulated radiation therapy 2017.  
[https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/C&S/intensity\\_modulated\\_radiation\\_therapy\\_CS.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/C&S/intensity_modulated_radiation_therapy_CS.pdf). Accessed 25 marzo 2017.
42. Cigna. Intensity modulated radiation therapy 2015  
<https://www.cigna.com/healthwellness/hw/medical-topics/radiation-therapy-for-prostate-cancer-hw76948>. Accessed 25 marzo 2017.
43. Medicare. Intensity Modulated Radiation Therapy. 2015.  
[https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/indexes/lcd-list.aspx?Cntrctr=355&ContrVer=1&CntrctrSelected=355\\*1&s=56&DocType=All&bc=AgAAAAAAAAAAAA%3D%3D&#ResultsAnchor](https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/indexes/lcd-list.aspx?Cntrctr=355&ContrVer=1&CntrctrSelected=355*1&s=56&DocType=All&bc=AgAAAAAAAAAAAA%3D%3D&#ResultsAnchor). Accessed 25 marzo 2017.
44. Aetna. Intensity modulated radiation therapy 2016.  
[http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500\\_599/0590.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0590.html). Accessed 25 marzo 2017.
45. BlueCross BlueShield Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) 2012.  
<https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/088.pdf>. Accessed 25 marzo 2017.
46. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD n° 30 : Cancer de la prostate. 2012.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_prostate\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf). Accessed 25 marzo 2017.
47. The Federal Joint Committee (G-BA) Alemania. Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. 2008. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19\\_Abschluss\\_Protonen-Prostatakarzinom.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf). Accessed 25 marzo 2017

## ANEXO 1

Estadificación del cáncer de próstata según el sistema de la Comisión Mixta Americana de Cáncer (su sigla del inglés AJCC) 2002.

<b>Estadificación clínica del tumor</b>	
<b>Estadio T 1</b>	Tumor clínicamente inaparente por palpación o imágenes.
<b>T 1 a</b>	Hallazgo histológico que compromete 5% o menos del tejido resecaado.
<b>T 1 b</b>	Hallazgo histológico que compromete más del 5% del tejido resecaado.
<b>T 1 c</b>	Tumor identificado por biopsia con aguja (ej., debido a un PSA elevado).
<b>Estadio T 2</b>	Tumor confinado a la próstata.
<b>T 2 a</b>	Tumor que compromete mitad de un lóbulo o menos.
<b>T 2 b</b>	Tumor que compromete más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
<b>T 2 c</b>	Tumor que compromete ambos lóbulos.
<b>Estadio T 3</b>	Tumor que se expande a la cápsula prostática
<b>T 3 a</b>	Extensión extracapsular (uni o bilateral).
<b>T 3 b</b>	Tumor que invade la o las vesículas seminales
<b>Estadio T 4</b>	Tumor que invade estructuras vecinas.
<b>T 4</b>	Tumor fijo que invade estructuras adyacentes: cuello vesical, recto, músculos elevadores, y/o pared pélvica.
<b>Estadio patológico del tumor.</b>	
<b>Estadio pT 2</b>	Confinado al órgano
<b>pT 2 a</b>	Unilateral, que compromete una mitad o menos de uno de los lóbulos.
<b>pT 2 b</b>	Unilateral, que compromete más de una mitad de un lóbulo, pero no ambos.
<b>pT 2 c</b>	Bilateral
<b>Estadio pT 3 y 4</b>	Extensión extraprostática
<b>pT 3 a</b>	Extensión extraprostática.
<b>pT 3 b</b>	Invasión de vesículas seminales.
<b>pT 4</b>	Invasión de vejiga y recto.
<b>Nódulos linfáticos regionales</b>	
<b>N x</b>	Nódulos linfáticos regionales no evaluados.

<b>N 0</b>	Ausencia de nódulos linfáticos comprometidos.
<b>N 1</b>	Metástasis regional en nódulos linfáticos.
<b>Metástasis a distancia</b>	
<b>M 0</b>	Ausencia de metástasis a distancia.
<b>M 1</b>	Presencia de metástasis a distancia.
<b>M 1 a</b>	No compromete nódulos linfáticos regionales.
<b>M 1 b</b>	Compromete hueso/s.
<b>M 1 c</b>	Otros sitios con o sin enfermedad ósea.

<b>Grado histológico. Escala de Gleason</b>	
Gx	El grado histológico no puede ser evaluado.
G1	Bien diferenciado (ligera anaplasia) (Gleason 2-4).
G2	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).
G3-4	Pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).