

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**AGONISTAS LHRH MAS RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL EN EL CANCER DE
PROSTATA ETAPA CLINICA T3, EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE UROLOGIA EN
EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

ENERO DE 2005 A JULIO DEL 2006.

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN UROLOGIA**

P R E S E N T A :

DR. GABRIEL IVAN FARRERA SANTILLÁN.

TUTOR DE TESIS: DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA.

MEXICO, D. F.

2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Hugo Arturo Manzanilla García.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA.
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA
TUTOR DE TESIS

Dr. José Francisco González Martínez.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

DEDICATORIAS

A Dios:
Por haberme permitido
Llegar a este momento.

A mi Esposa:
Por su apoyo y comprensión
Durante este difícil proceso.

A mis padres:
Por su motivación y apoyo.

Al Dr. Hugo Manzanilla García:
Por haber sido a lo largo de estos
Cuatro años, un Maestro y amigo.
A quien debo gran parte de mi experiencia.

Al Dr. Miguel A. Reyes Gutiérrez.
Por haber compartido su experiencia
y conocimientos.

A mis Maestros:
Por haber contribuido a mi formación.

Al Dr. Pomponio Luján Castilla.
por su colaboración en la realización
de este trabajo.

A mis Compañeros:
Por su amistad y compañerismo.

Y por ultimo un Agradecimiento
A nuestra institución y a todos los Pacientes
que me formaron como especialista

INDICE

	Pág.
Introducción	5- 7
Marco Teórico	8-27
Epidemiología	8
Modalidades de Tratamiento	9
Radioterapia Conformacional	18
Fases de la Radioterapia Conformacional	19
Radioterapia Conformacional y Toxicidad	20
Agonistas LhRh y Radioterapia Conformacional	25
Justificación	28
Planteamiento del Problema	29
Objetivo General	30
Objetivos Específicos	30
Material y Método	31
Cronograma del Protocolo	33
Variables a Estudiar	34
Criterios de Inclusión	35
Criterios de Exclusión	35
Resultados	36
Discusión	43
Conclusión	48
Bibliografía	49-52

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata continúa siendo hoy en día uno de los tumores mas frecuentes en hombres adultos en todo el mundo, y ocupa el segundo y tercer lugar como causa de muerte por cáncer, después del carcinoma de pulmón e intestino (1). En estados unidos es la segunda causa de muerte y el principal diagnostico de Cáncer en el hombre. En México ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia en varones mayores de 65 años y existe actualmente un estimado de 3,421 muertes anuales por ésta enfermedad (19).

Dada la alta frecuencia de esta neoplasia, existen diversas formas de tratamiento según el estadio. De acuerdo a las Guías de manejo de la AUA y las Guías de manejo para el Cáncer de próstata 2006 se resumen 5 principales modalidades de tratamiento para el estadio T3 (20).

- ✓ Espera Vigilante.
- ✓ Prostatectomía Radical.
- ✓ Radioterapia.
- ✓ Terapia hormonal
- ✓ Terapia combinada (RT+ Terapia Hormonal)

Sin embargo sigue siendo controversial el tratamiento del cáncer de próstata en el estadio T3.

Actualmente se acepta que este grupo de pacientes no son candidatos ideales al manejo quirúrgico curativo. Históricamente se realizaban prostatectomías radicales en este estadio, mismas que se dejaron de realizar ya que aproximadamente 35% a 46% de estos pacientes presentaban ganglios positivos al momento de realizar linfadenectomía y en hombres con cáncer de próstata y enfermedad con T3 de alto grado tenían un 93% de probabilidades de tener enfermedad ganglionar (15).

Por lo que se acepta como el candidato ideal para cirugía con intenciones curativas a aquellos pacientes con enfermedad con estadio clínico T1c o T2, nivel de antígeno menor de 10 y puntaje de Gleason menor de 8 (20).

Hipotéticamente se sugiere el uso de hormonoterapia previo a la prostatectomía radical argumentando una disminución de la extensión de la enfermedad en aproximadamente un 50% de los casos (14). El manejo preoperatorio con supresión de andrógenos ha sido investigado en estudios controlados en pacientes considerados no operables T3, Nx o mayor. Los cuales fueron considerados resecables después de tres meses de tratamiento hormonal. El rango de márgenes quirúrgicos positivos fue significativamente reducido en 40 % a 60% en pacientes que recibieron terapia hormonal en comparación con aquellos tratados con cirugía sola. Este efecto en la mejoría del margen no reporto diferencia bioquímica o alteraciones de la recurrencia clínica en ambos grupos. Por lo que no se refiere beneficio con esta modalidad (21).

La radioterapia como monoterapia ha quedado obsoleta con el advenimiento de la hormonoterapia y la creación de aceleradores lineales que dieron paso a la radioterapia conformacional. Hoy en día el estándar de oro en el manejo del cáncer de próstata T3 es el uso de terapias combinadas con hormonoterapia (9).

La finalidad de la hormonoterapia es lograr un bloqueo de andrógenos que permite el control regional y a distancia del cáncer de próstata. Los mecanismos de acción de la hormonoterapia son: bloquear el efecto de los andrógenos sobre la célula neoplásica reduciendo el volumen tumoral, esto teóricamente disminuye el flujo al tumor causando hipoxia lo que permite el control local y adicionalmente erradicar la enfermedad micrometastásica no controlada por cirugía o radioterapia sola (10).

Finalmente la hormonoterapia induce la apoptosis en la célula blanco lo que produce un efecto sinérgico y aditivo cuando se combina con el daño al DNA por acción de la radiación (11).

Nosotros proponemos con este trabajo el uso de Agonistas LhRh mas Radioterapia conformacional en el cáncer de próstata en estadio T3.

En México existen pocos centros donde se pueda llevar a cabo esta modalidad de tratamiento y no existe ningún estudio o protocolo al respecto, es uno de nuestros objetivos protocolizar y realizar una estadística sobre este tema con el fin de hacerla una opción

terapéutica más en este grupo de pacientes de tan difícil de manejo y respuesta clínica incierta.

Existen en el mundo múltiples publicaciones sobre el uso de radioterapia externa mas hormonoterapia pero muy pocos acerca del uso de Radioterapia conformacional + Agonista LhRh y estos no concluyen en una forma mas adecuada de el uso de la hormonoterapia. Es por eso la importancia y trascendencia de este trabajo.

MARCO TEORICO

El cáncer de próstata es la cuarta neoplasia en orden de frecuencia a nivel mundial. Las tasas de incidencia y mortalidad por lo general son más elevadas en los países occidentales que en los países en vías de desarrollo; En estados unidos es el principal diagnostico de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer (22,12). En México ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia en varones mayores de 50 años. Con una incidencia de 20,000 Casos nuevos por año y una mortalidad de 22.6 x 100,000 habitantes (19,13).

La experiencia clínica en el Hospital General de México acerca de el estadio clínico al momento de el diagnóstico es localizado 23.8%, regional 26.5%, metastático 49.7% haciendo un total de 76.2%. La cifra restante se encuentra en protocolo de estadificación.

En el hombre hay mas prevaecía entre hombres de 65 años de edad, y bastante común en los hombres de 50 a 64 años. Sin embargo, puede ocurrir en los hombres de menos de 50 años de edad (14,15).

El diagnostico temprano del cáncer próstata en hombres en estados unidos aumento significativamente entre 1988 y 1992 debido al advenimiento del

antígeno prostático específico (22, 16). Esto favoreció el desarrollo y evolución de diferentes líneas de manejo de acuerdo con el estadio de la enfermedad.

En este estudio nos centramos en el manejo del Cáncer de próstata estadio T3 mediante terapia combinada de agonista LHRH más Radioterapia Conformacional.

Se define que el cáncer de próstata que se extiende más allá de los límites de la glándula prostática en la evaluación clínica corresponde a un estadio T3. Con invasión por fuera de la capsula prostática T3a o con invasión de las vesículas seminales T3b (17).

Hay diversas opciones de tratamiento del cáncer de próstata en estadio T3 (18).

Espera vigilante: Este término se refiere a la estrategia de postergar el tratamiento hasta que este es requerido. Los pacientes incluidos en esta opción de tratamiento deben de ser seguidos cuidadosamente. Esta opción de tratamiento en el cáncer localmente avanzado, es indicada principalmente en pacientes sintomáticos con cáncer de próstata bien o moderadamente diferenciados y una corta expectativa de vida. En enfermedad metastásica (M1). Y pocas veces en un reducido grupo de pacientes sin ningún síntoma y la posibilidad de un estrecho seguimiento. En un estudio realizado por Adolfsson J, en 50 pacientes asintomáticos con un promedio de edad de 71 años, con cáncer de próstata bien y

moderadamente diferenciado (T3 M0) quienes fueron seguidos por 169 meses. La sobrevida específica de cáncer a 5 y 10 años fue de 90% y 74% y la probabilidad de continuar sin tratamiento fue en 5 y 10 años, fue de 40 y 30% respectivamente. Los autores concluyen que la espera vigilante es una opción de tratamiento para pacientes selectos con un tumor T3 bien diferenciado y expectativa de vida menor de 10 años (19).

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con estadio clínico T3 no es ampliamente aceptado, dada la probabilidad de efectuar una exéresis incompleta del tumor primario y la incidencia elevada de metástasis en los ganglios linfáticos. El pronóstico reportado de los cánceres en estadio T3 es malo porque la mayoría de los cánceres en este estadio ya tienen metástasis ocultas. Cuando un cáncer se extiende más allá de la próstata en la palpación y llega a los surcos laterales o a las vesículas seminales, hay metástasis en los ganglios linfáticos en 30% a 50% de los pacientes. Incluso en pacientes con cánceres T3 pequeños seleccionados cuidadosamente, se observa invasión de las vesículas seminales en el 67% y metástasis en los ganglios linfáticos en el 20%. El objetivo del tratamiento en esta etapa no solo debe consistir en la prolongación de la supervivencia, sino también en el control de la progresión local del tumor con la mejoría asociada de la calidad de vida (20).

Radioterapia sola fue recomendada hasta el advenimiento de la terapia hormonal y radioterapia conformacional, mismas que dieron resultados mas promisorios y menos toxicidad. Actualmente no hay indicación en su uso como monoterapia.

Históricamente existen diversas series sobre el tratamiento con radioterapia sola. Las cuales presentan menor respuesta que la combinación de radioterapia más hormonoterapia. En el estudio RTOG 85- 31 realizado por Kaplan- Meier reportan una significativa mejoría en la sobrevida libre de enfermedad en el grupo de pacientes tratados con radioterapia más hormonoterapia 94% Vs 78% en el grupo de radioterapia sola, en un seguimiento a 5 años. En el mismo estudio se reporta una sobrevida total de 78% en el grupo de tratamiento con hormonoterapia Vs 62% en el grupo de radioterapia sola (21).

Series de manejo del Cáncer de próstata localmente avanzado con radioterapia sola (1).

<i>Autores</i>	5	10	15	5	10	15
<i>Bagshaw et al. 1988 (18); T3</i>	64%	35%	18%	46%	28%	23%
<i>Perez et Al. 1993 (19): T3</i>	65%	42%		58%	38%	
<i>Arcangeli et al. 1995 (20) T3</i>					39%	
<i>Zietman et al., 1995 (5): T3- T</i>					18% (PSA menor 1ng-ml)	
<i>Kuban et al, 1995 (7): T3-4</i>					29% 11% (PSA menor 4ng-ml)	
<i>Hahn et al. 1996 (8): T3</i>					44%	22%
<i>Zagars et al. 1997 (9): T3- T4</i>	IPSA menor de 10ng-ml				46% 6 años de RRPSA	
	IPSA 10- 20 ng- mL y gleason Menor de 8.				57% 6 años de RRPSA	
	IPSA mayor de 20 ng-mL o Gleason de 8-10				88% 6 años de RRPSA	

PSA= antígeno prostático específico. IPSA= Inicial PSA, RRPSA= relapso o elevación PSA.

Supresión Androgénica.

Debido a que la muerte por cáncer de próstata (CaP) es casi invariablemente una consecuencia del fracaso para controlar la enfermedad metastásica, una gran parte de la investigación se ha concentrado en los esfuerzos para mejorar el

control de la enfermedad a distancia. La mayor parte de los carcinomas prostáticos son hormonodependientes y alrededor del 70% a 80% de los hombres con CaP responden a varias formas de supresión de andrógenos (3). La testosterona, el Principal andrógeno circulante, es producida por las células de Leydig en los testículos (95%) y una cantidad menor se produce por la conversión periférica de otros esteroides. Aunque 98% de la testosterona sérica está unida con proteína, la testosterona libre entra en las células prostáticas para convertirse en dihidrotestosterona (DHT), el principal andrógeno intracelular. La DHT se une con una proteína receptora citoplasmática y el complejo se traslada al núcleo de la célula, donde modula la transcripción. La carencia de andrógeno puede ser inducido en distintos niveles a lo largo del eje hipofisario- gonadal, usando una diversidad de métodos o agentes.

Tratamiento de ablación con andrógenos para el cáncer de próstata (23).

Nivel	Agente	Vía de administración de la dosis	Dosis (mg)	Frecuencia
Hipófisis	Dietilestilbestrol	Oral	1 a 3	Diaria
	Goserelina	Subcutánea	10.8	C- 3 meses
	Goserelina	Subcutánea	3.6	Cada mes
	Leuprolida	Intramuscular	22.5	C- 3 meses
	Leuprolida	Intramuscular	7.5	Cada mes
Suprarenal	Ketoconazol	Oral	400	Diaria
	Aminoglutetimina	Oral	250	4 veces x día.
Testículo	Orquiectomía			
Célula prostática	Bicalutamida	Oral	50	Diaria
	Flutamida	Oral	250	3 veces- Día
	Nilutamida	Oral	150	Diaria

Orquiectomía:

El método de supresión de andrógenos es el más usado a lo largo del mundo. La castración quirúrgica ha demostrado remover el 95% de la testosterona circulante, con una prolongada reducción de los niveles séricos de esta hormona. La orquiectomía tiene la ventaja de ser más económica que cualquier otro método (23).

Estrógenos:

Los estrógenos suprimen indirectamente la gonadotropina a nivel de la hipófisis con inhibición de la síntesis testicular de testosterona y por efecto directo de inhibir competitivamente los receptores de andrógeno. El diethylstilbestrol (DES) fue la primera droga exógena dada para el cáncer de próstata en dosis de 5 mg por día. Demostró en múltiples estudios tener la misma respuesta que la orquiectomía y mejorar la sobrevida específica de cáncer (24). Posteriormente otros estudios demostraron un incremento de la mortalidad Cardiovascular por el uso de DES, por lo que la dosis recomendada se redujo a 1mg-día, lo que resulta en una sobrevida equivalente a altas dosis. Pero los niveles de castración de testosterona no son llevados a cabo. Los efectos colaterales de esta terapia son: retención hídrica, ginecomastia, y disminución de la libido. Lo que hace su uso infrecuente (23).

Suplementos de progesterona:

Medroxyprogesterona (Provera) y megestrol (Megace), 2 progestinas que también suprimen la liberación de gonadotropinas y también interfieren con la producción de testosterona. Estos agentes no han sido hallados útiles como inhibidores de los niveles de andrógenos en suero en forma completa o en un periodo de tiempo prolongado. De cualquier modo no es usado como agente mono terapéutico (23).

Análogos de la Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante:

Análogos (LHRH) como la Goserelina (Zoladex) y Leuprolide (Lupron). Funcionan por la inducción inicial de Hormona Luteinizante (LH) y Folículo Estimulante (FSH) liberadas por la Hipófisis, seguido por una gradual inhibición después de 1 a 2 semanas de estas hormonas. Esta actividad resulta en un inicial incremento (1 a 2 días) de estas hormonas, con disminución de la testosterona a niveles de castración en 20 a 28 días (24). Los agonistas LHRH han demostrado en estudios controlados ser tan eficaces como la orquiectomía y el DES en el tratamiento del cáncer avanzado de próstata. La inicial elevación transitoria de testosterona asociada con agonistas LHRH ha resultado en exacerbación del dolor en aproximadamente 10% de los pacientes con enfermedad metastásica y da lugar al efecto de llamarada, con proliferación celular del tumor (28). Los principales efectos colaterales de los agonistas LHRH son: disfunción eréctil, disminución de la libido, atrofia testicular y bochornos.

Antiandrógenos:

Funcionan como inhibidores competitivos de la testosterona, por unión al receptor de andrógenos en la célula prostática. Existen dos clases de antiandrógenos en la célula prostática, los esteroideos y los no esteroideos (24).

Los esteroideos incluyen: Aminoglutethimide, Acetato de Cyproterona (Androcur), megestrol. Tanto esteroideos como no esteroideos adicionalmente suprimen la testosterona por feedback negativo sobre la hipófisis y el hipotálamo.

Los antiandrógenos no esteroideos son: flutamida, bicalutamida (casodex), nilutamida.

En contraste los antiandrógenos esteroideos y no esteroideos no disminuyen los niveles de gonadotropinas y testosterona, lo que permite que el paciente mantenga la libido y la potencia. Los antiandrógenos no esteroideos tienen una alta afinidad a un área extensa bajo la curva (vida media de 7 a 10 días). Con una dosis de 50 mg diariamente de bicalutamida, equivalente a 750mg (250 mg c-8 hrs) de flutamida. Tiene una vida media de 5 a 6 horas.

La diarrea es menos frecuente con el uso de los antiandrógenos, la flutamida se asocia a toxicidad hepática. La bicalutamida es asociada con mamas sensibles y ginecomastia. Estudios preliminares multicéntricos controlados controlados

comparan la bicalutamida como monoterapia (150 mg diariamente) con castración quirúrgica o medica con goserelina 3.6 mg c- 28 días en pacientes con cáncer de próstata no metastásico. Los resultados demostraron una sobrevida equivalente, con un seguimiento de 200 semanas. Aunque un largo seguimiento es necesario, la bicalutamida como monoterapia puede proveer una calidad de vida ventajosa sobre la castración con preservación de la función sexual en pacientes tratados con antiandrógenos (10, 21).

Terapia de combinación Agonistas LhRh mas antiandrógenos no esteroideos.

El tratamiento inicial para el cáncer de próstata metastático es la castración quirúrgica o la castración médica con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (aLHRH) como goserelina. Ahora bien, aunque la castración quirúrgica y la terapia con un aLHRH suprimen la producción andrógenos de los testículos, no tiene efecto alguno en la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales. Bicalutamida y los otros antiandrógenos no esteroideos, como flutamida y nilutamida, se unen a los receptores de andrógenos en el núcleo de las células prostáticas y bloquean los efectos fisiológicos de la dihidrotestosterona (DHT). Por lo tanto, la terapia antiandrogénica en combinación con la castración médica aLHRH limitará la producción de andrógenos de los testículos y de las glándulas suprarrenales, ocasionando una reducción del crecimiento tumoral, una mejoría sintomática y una mejor supervivencia (13, 15).

El consenso Europeo recomienda de acuerdo a sus guías el manejo del cáncer de próstata localmente avanzado con las siguientes opciones (20).

Guías Europeas de manejo en el Cáncer de Próstata 2006.

Stadio	Tratamiento	Comentarios
T3- T4	Espera Vigilante	Opcional en pacientes asintomáticos con T3 Tumores bien y moderadamente diferenciados y expectativa de vida menor de 10 años.
	Prostatectomía Radical	Opcional para pacientes con tumores T3 pequeños; antígeno prostático específico menor de 20 ng-ml . Escala Gleason menor de 8 y expectativa de vida mayor de 10 años.
	Radioterapia	T3 (N0) con expectativa de vida mayo de 5 a 10 años. Dosis escalada mayor de 70 Gy se ha visto tienen algún beneficio.
	Hormonal	Pacientes sintomáticos, T3- T4 extenso, altos niveles de APE (Mayor 25ng-ml)
	Combinación	Radioterapia mas hormonoterapia a demostrado ser superior a la radioterapia sola. hormonoterapia Neoadyuvante + prostatectomia radical ; no han demostrado beneficio.

Radioterapia Conformacional.

La radioterapia a evolucionado desde su inicio, en la década de 1980 se producen un gran avance en el manejo de la radioterapia para el adenocarcinoma de próstata. Con la creación de aceleradores lineales y técnicas capaces de administrar dosis elevadas de radiación en la profundidad de la pelvis, a la vez que se respetaba la tolerancia de los tejidos normales, como la pared rectal anterior, la uretra prostática, las cabezas femorales y el cuello de vejiga. En la

actualidad los estudios de imagen han evolucionado y el uso de un software de planeación de tratamiento tridimensional pueden garantizar que el campo de tratamiento se sitúe con exactitud. Este software también permite dosis más altas de radiación que pueden aplicarse sin exceder las tolerancias de los tejidos normales circundantes, causando que el haz de dosis alta de radiación se configure a la forma de la próstata. Esta radioterapia de conformación implica el diseño de bloques a partir de imágenes de TAC reconstruidas, según se visualizan desde la posición ventajosa del rayo. Cuando se ven desde el eje central, usualmente se hace referencia a ellas como “vistas desde el ojo del haz”. Las vistas desde el ojo del haz asistidas por computadora pueden generarse para diseñar composiciones de haces oblicuos y fuera del plano o no coplanares. Todo este método se conoce como radioterapia conformacional. Los beneficios adicionales de esta técnica comprenden: la capacidad de calcular las dosis en tres dimensiones (uso más exacto de la radiación dispersa) y la capacidad de generar exhibiciones de dosis tridimensionales e histogramas de magnitud de dosis. Las exhibiciones de las dosis tridimensionales permiten reconocer los llamados puntos calientes y fríos (zonas con exceso y con defecto de dosis, respectivamente), mientras que los histogramas de magnitud de dosis permiten la comparación y clasificación de distintas técnicas para respetar relativamente los tejidos normales circundantes. Asimismo, el uso de campos variados y ajustados minimizó el área del recto que recibe mayor volumen de radiación y disminuyó las tasas de proctitis actínica. Con la integración de estos avances surge la radioterapia

conformacional. En el proceso de obtención de datos son necesarios varios pasos (2, 9).

Fases de la Radioterapia Conformacional.

1.-) Simulación: En esta fase el paciente es llevado al cuarto de simulación donde se obtienen varias imágenes y se identifica el área de la neoplasia dando un margen de seguridad a tejidos peri prostáticos, son tatuados en el paciente puntos estratégicos que servirán de base para orientar el planeamiento en tres dimensiones (3D).

2.-) Tomografía computarizada: Esta fase es similar a la simulación, el objetivo en esta etapa, es obtener el volumen del tumor y valorar los márgenes de seguridad.

3.-) Planeamiento en tres dimensiones (3D) con las imágenes obtenidas por la TAC, son transferidas para un sistema de planeamiento por un programa especial, en esta etapa son identificados todos los órganos involucrados por la enfermedad y órganos que representan un riesgo. En seguida se inicia el proceso de cálculo de dosis de radiación por volumen. Lo que sería imposible sin este sistema de informática incluidos en el sistema de planeamiento.

4.-) Tratamiento: inicia el tratamiento posterior a la utilización de bloques con una guía metálica, que usa como recursos dos aceleradores lineales modernos con un sistema múlti hojas de colimador, para proteger al paciente de campos de

radiación en forma irregulares. De acuerdo con lo planeado en la reconstrucción en tercera dimensión.

Evolución de la Radioterapia Conformacional y Toxicidad.

La RTC se encuentra disponible desde los 80s y principios de los 90s, informes preliminares de la Universidad de Chicago, Fox Chase Cancer Center, y la Universidad de California, San Francisco (UCSF) sugieren que la toxicidad fue reducida en comparación con la terapia convencional. La toxicidad inducida por radiación ha sido la principal limitante en el uso de la misma, lo que a limitado su aplicación. Actualmente la escala mas usada para medir estos efectos es la propuesta por la Radiation Therapy Oncology Group (ROTOG 7506 y 7706) (5,4, 1).

Escala de Radiation Therapy Oncology Group (ROTOG 7506 y 7706). 2004

Complicación	Aguda (1-90 d) 1	2	3	4	5
Diarrea	Incremento de 2 o 3 evacuaciones por día.	Incremento de 4 a 6 evacuaciones por día. Evacuaciones nocturnas; calambres moderados	Incremento de 7 a 9 evacuaciones por día o incontinencia. Calambres Severos	Incremento de mas de 10 evacuaciones diarias. Diarrea con sangre y necesidad de soporte parenteral.	Muerte
GI bajo incluyendo pelvis	Frecuencia incrementada; cambios en la calidad del habito intestinal, no requieren medicación, molestias réctales no requieren analgesicos.	Diarrea que requiere drogas anti-colinergicas. Descarga mucosa no necesariamente por problemas sanitarios. Dolor rectal o abdominal que requiere analgesicos.	Diarrea que requiere drogas anticolinergicas. Descarga mucosa no necesariamente por problemas sanitarios. Dolor rectal o abdominal que requiere analgesicos.	Obstrucción aguda o subaguda, fistula o perforación; sangrado GI requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo, requiriendo tubo de descompresión o derivación intestinal.	Muerte

GU (hematuria)	Microscópica	Macroscópica, sin coágulos.	Macroscópica con coágulos.	Requiere transfusión	Muerte
(hematuria) Tardía mas de 90 días GU	Dos veces mas frecuencia urinaria o nicturia, urgencia no requiere medicación.	Frecuencia urinaria o nocturna menos de cada hora. Disuria, urgencia, espasmo vesical, requiriendo anestésico local.	Frecuencia con urgencia y nicturia cada hora o mas; disuria, dolor pélvico, o espasmo vesical, requiriendo regularmente narcóticos, hematuria macroscópica con o sin salida de coágulos.	Hematuria que requiere transfusión o obstrucción aguda no secundaria al pasaje de coágulos, ulceración o necrosis.	Muerte
Intestino delgado y grueso	Diarrea leve; cólicos leves; 5 evacuaciones al día. Descarga rectal o sangrado.	Diarrea moderada y cólico; mas de 5 evacuaciones por día. Excesivo moco rectal o sangrado intermitente.	Obstrucción o sangrado. Requiriendo cirugía.	Necrosis/ perforación; fístula.	Muerte
Vejiga	Escasa atrofia epitelial. Pocas telangiectasias. (hematuria microscópica).	Frecuencia moderada; telangiectasia generalizada. Hematuria intermitente macroscópica.	Frecuencia severa telangiectasia severa generalizada; hematuria frecuente intermitente; capacidad vesical reducida (+ 150 cm3)	Necrosis; severa contractura vesical. (Menos 100 cm3). Cistitis hemorrágica.	Muerte

Investigadores de la United Kindom trataron pacientes con dosis de radiación mayores de 64.8 Gy y observaron baja toxicidad con Radioterapia conformacional (RTC) en comparación con RT convencional. Estudios en fase III conducidos por la universidad de Texas MD Anderson Cancer Center, demostraron una toxicidad similar usando altas dosis (78 Vs 70 Gy) desafortunadamente con el seguimiento a largo plazo, los efectos fueron mayores en los pacientes a quienes se les dio 78 Gy de RTC, presentaron toxicidad rectal grado 2 en 26% comparado con 12% para el grupo para el grupo de 70 Gy (P= 0.001) en 6 años. Basados en estos hallazgos, los investigadores recomiendan el uso de dosis escalonadas, limitando el volumen que recibe el recto a 70Gy.

La toxicidad tardía fue baja, más de él 80% de los pacientes no presentaron datos de afectación o presentaron toxicidad tardía leve GI. Comparado con controles con RT convencional, la incidencia de toxicidad grado-3 o complicaciones mayores, se redujeron dramáticamente (7, 18).

En un estudio realizado en Polonia en enero del 2004 por Przeglad Lekarski, se evaluó la eficacia y morbilidad de la RTC, en pacientes estadio T1- T3, N0, M0 este estudio comprendió 71 pacientes estudiados entre 1998 y 2000. Se aplicaron dosis de radiación de 68 Gy a la próstata y 44 a la pelvis. La toxicidad vesical GIII en vejiga solo se presento en 3 pacientes (4%), quienes fueron irradiados a la pelvis tuvieron toxicidad intestinal aguda GIII, ningún paciente tuvo toxicidad tardía. La sobrevida libre de recidiva bioquímica y control metastásico a 2 años por estadio fue: T1C 89% y 100%, T2a 90% y 100%, T2b 77% y 85%, T2c 62% y 83%, T3 58% y 65%. Y por el grado histológico fueron respectivamente G1- 100% y 100%, G2- 79% Y 96%, G-3 36% y 50%. Este estudio reporta una diferencia estadísticamente significativa entre la probabilidad de metástasis a distancia, recidiva bioquímica, y grado histológico. ($p= 0.004$ y $p= 0.056$) de los cuales el grado histológico fue el mas importante (1, 24). La respuesta al tratamiento es igual condicionada por la dosis aplicada en la RTC, un estudio realizado en pacientes con cáncer avanzado de próstata en pacientes, se pudo comprobar que a mas dosis mejor control bioquímico, con respuestas de 94% con dosis de mas de 76 Gy, en comparación con 82% y 65% para dosis de 76 y 70 Gy (37).

Radioterapia Conformacional Vs Observación.

Noel M. Kramer, realizaron un estudio comparativo en 69 pacientes con enfermedad en estadio temprano, un grupo fue manejado con RTC con una media de radiación de 72 Gy otro con observación únicamente. Durante 5 años de seguimiento no hubo diferencia estadística en ambos grupos. Por lo que la indicación de RTC es en estadios avanzados del cáncer de próstata (13).

Las ventajas de la radioterapia conformacional en el cáncer de próstata son:

- 1.-) una mayor dosis a él área prostática (adecuada identificación del blanco).
- 2.-) menor morbilidad (menos proctitis, cistitis o enteritis).
- 3.-) menos cantidad de radiación a tejidos peri-prostáticos.
- 4.-) mejoría de la enfermedad local y distante.
- 5.-) aumento de la sobrevida.
- 6.-) más calidad de vida y menos complicaciones.

Agonistas LhRh más Radioterapia Conformacional

Posteriormente múltiples estudios sugieren el uso de la terapia combinada radioterapia conformacional más deprivación androgenica neoadyuvante como superior al uso de la RTC sola.

La deprivación andrógenos a demostrado sensibilización a la radioterapia y efecto sinérgico superior a la radioterapia sola. La proliferación células normales y cancerosas es suprimida y la apoptosis es activada con los antiandrógenos favoreciendo que el efecto citotóxico de la radiación. (1,3,9).

D' Amico y Cols. Reportaron un estudio prospectivo controlado randomizado en 206 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado quienes fueron randomizados para recibir 70Gy solo o en combinación con seis meses de AST (terapia de supresión de andrógenos con aLhRh) de el 1 de diciembre de 1995, a abril del 2001. fueron incluidos pacientes con APE menor de 10ng-ml, Gleason score menor de 7, o evidencia radiográfica de enfermedad extra prostática.

Después de 4.52 años de seguimiento, pacientes que recibieron RTC más AST tuvieron una sobrevida significativamente mayor, baja mortalidad específica de cáncer de próstata, y alta sobrevida libre de terapia de salvamento. Sobrevida 5 años de 88% (80% a 95%) en el grupo de RTC mas AST vs. 78% en el grupo de RTC sola. El rango de sobrevida libre de salvamento a 5 años en el grupo de terapia combinada fue de 82% vs. 57% en el grupo de RTC sola. La adición de 6 meses de AST a la RTC confirió una sobrevida total beneficiosa para los pacientes con cáncer de próstata localizado. (1, 24).

Otro estudio llevado a cabo por la universidad de Newcastle en 818 hombres con cáncer de próstata localizado fueron distribuidos en tres grupos, un grupo con RTC sola, otro con RTC más supresión de andrógenos con un agonista LhRh (goserelina 3.6 mg) cada mes por tres meses y flutamida oral 3 veces al día, 2 meses antes de la radioterapia, y un tercer grupo con RTC mas el mismo régimen por 6 meses. Los resultados de este estudio reportaron que 802 pacientes (98%) fueron elegidos para el análisis, la media de seguimiento fue de 5.9 años.

Comparado con los pacientes sin bloqueo hormonal aquellos tratados con 3 meses tuvieron significativa mejoría en la falla local 95%. Los pacientes que tuvieron 6 meses del esquema presentaron mejor sobrevida libre de enfermedad, menos incidencia de muerte por cáncer de próstata que los otros dos grupos (3).

La supresión de andrógenos según estudios histopatológicos permite disminuir el estadio de él tumor y permite una mejoría histopatológica cuando se da meses antes de la radioterapia (5). Diversos estudios llevados en forma seria sugieren que un corto plazo de menos de 9 meses de aLhRh u otros medios de supresión de andrógenos antes y durante la radioterapia en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado quienes tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis tienen una mejoría notable en el control local y distante.

Laverdiere y Cols. Demostraron la erradicación histopatológica de él tumor 2 años después de la radioterapia conformal precedida de supresión de andrógenos con aLhRh y 6 meses adicionales (10).

D'Amico and Cols. Reportaron que 6 meses de aLhRh reducen sustancialmente las recurrencias, posterior a la radioterapia conformacional comparada con la radioterapia sola (1, 24).

El Oncology Group (RTOG) estudio 456 pacientes quienes fueron sometidos a 4 meses de aLhRh antes y durante la radioterapia presentaron mejor respuesta al tratamiento incluyendo sobrevida en subgrupos de pacientes con cáncer localmente avanzado o cáncer de próstata inoperable (11).

La terapia combinada ha demostrado ser más eficiente que la RTC sola. Siendo una opción de tratamiento adecuada para pacientes en estadio localmente avanzado.

JUSTIFICACIÓN

En México la primera causa de muerte en hombres mayores de 65 años se debe al Cáncer de próstata. Existen múltiples modalidades terapéuticas, sin embargo el manejo del estadio clínico T3 continúa siendo motivo de controversia.

En nuestro Hospital contamos con equipo para Radioterapia Conformacional desde hace un año y medio.

Hasta el momento no existen en nuestro país ningún estudio previo sobre el manejo del Cáncer de próstata etapa clínica T3 mediante Agonistas LhRh más Radioterapia Conformacional. A nivel internacional existen contados estudios sobre esta forma de tratamiento sin ser concluyentes hasta este momento.

Por lo que hemos iniciado esta modalidad de tratamiento con resultados alentadores. Es el propósito de este trabajo ofrecer una nueva modalidad de tratamiento en forma sistematizada y protocolizada. Y dar lugar a corto y mediano plazo, estadísticas nacionales acerca de esta terapéutica todavía en estudio.

OBJETIVO GENERAL

Reportar nuestra experiencia inicial en el manejo de pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata etapa T3 tratados con Radioterapia Conformacional + Hormonoterapia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Valorar la respuesta de él APE al tratamiento combinado.

Evaluar efectos indeseados y complicaciones derivadas del tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es útil la adición de agonistas LhRh como sensibilizador de la Radioterapia Conformacional en el Cáncer de próstata etapa clínica T3 para el control y sobrevida libre de enfermedad?

¿Cuáles son las complicaciones asociadas al tratamiento con aLhRh ?

¿Cuáles son las complicaciones asociadas a la Radioterapia Conformacional?

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio, de tipo prospectivo, descriptivo, longitudinal, reportamos nuestra experiencia inicial en el manejo de pacientes con cáncer de próstata mediante aLhRh adyuvantes y neoadyuvantes a radioterapia conformacional.

Se seleccionaron aquellos pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Urología en el periodo de 1 Enero del 2005 al 1 Julio del 2006 a quienes se le efectuó el diagnóstico comprobatorio de adenocarcinoma de próstata por biopsia guiada por ultrasonido con técnica de 12 biopsias, 6 por lóbulo y por saturación en caso de áreas sospechosas. Así como por clínica y por estudios de imagen.

A todos se les solicitaron exámenes generales, biometría hemática, química sanguínea, TP y TPT, antígeno prostático específico. Se complementó el diagnóstico clínico histopatológico con ultrasonido transrectal de la próstata, TAC de pelvis con foco prostático, AP y lateral de Tórax, Gamagrama óseo con Tc 99.

Una vez completado el diagnóstico clínico de imagen e histopatológico como una etapa clínica T3 se presentaron a discusión con el grupo de radioterapia del servicio de Oncología de la institución. Aquellos pacientes que cumplían con los criterios de selección. Se incluyeron dentro del estudio.

Todos los pacientes seleccionados se les suministro aLhRh a una dosis de 3.6 mg de goserelina subcutánea durante 6 meses. Al completar las primeras 3 dosis de tratamiento hormonal. Se inicio el tratamiento con Radioterapia conformacional con un equipo de acelerador lineal tipo Varian aplicando dosis de escaladas hasta llegar a 76Gy. No se suspendió el tratamiento con aLhRh durante la aplicación de Radioterapia.

Posterior a haber concluida la dosis de radiación se continuó con tratamiento a base de aLhRh por 3 meses más. Con controles de APE cada 2 meses, posteriormente de él primer año se indican controles de antígenos de cada 3 meses. En el presente estudio se evaluaron 4 valores de APE el antígeno inicial, el posterior a 3 meses de tratamiento de aLhRh, así como post radioterapia y un APE de control, al momento del corte del siguiente estudio la mayor parte de los pacientes no cantaban con un APE de control a los 8 o 10 meses ya que los pacientes fueron capturados en forma prospectiva y en fechas distintas, hasta el momento se siguen capturando pacientes para llegar a tener una muestra mas significativa. Se espera que este protocolo sea llevado a 5 y 10 años para evaluar la respuesta a corto y mediano plazo.

En el análisis estadístico se emplearon tablas comparativas así como graficas de proporción.

CRONOGRAMA DEL PROTOCOLO

APE INICIAL	TRATAMIENTO aLhRh	RADIOTERAPIA + aLhRh	TRATAMIENTO aLhRh	APE CONTROL
Toma del APE de Inicio.	Inicia tratamiento con aLhRh	Tratamiento con Radioterapia Conformación 76Gy.	Se continua tratamiento con aLhRh. Por 2 meses más.	Se toma APE 1 mes después de haber finalizado el tratamiento.
Estadificación de el paciente.	3 meses de goserelina SC 3.6mg.	Se aplica dosis mensual de goserelina SC 3.6mg.	goserelina SC 3.6mg. Mensualmente	Exploración física.
Bh, Q.S, TP y TPT. USG transrectal. TAC, RX Tórax Gamagrama Óseo Tc- 99	Exploración física. Y valoración clínica de la evolución. Aplicación mensual de Goserelina.	Exploración física y valoración clínica.	Al termino de 2 meses de aLhRh Exploración Física. Valoración Clínica. Laboratorios de Control.	Exploración Física.

- ✓ Posteriormente a este esquema de manejo, seguimiento por 5 años con controles de APE cada 3 meses.
- ✓ Tratamiento de las recidivas bioquímicas con aLhRh en caso de presentarse alguna.
- ✓ Estudios de Extensión anuales USG transrectal, TAC y Gamagrama Óseo.

VARIABLES A ESTUDIAR

- ✓ Edad Promedio.
- ✓ Etapa Clínica.
- ✓ APE inicial.

- ✓ APE post aLhRh.
- ✓ APE post Radioterapia.
- ✓ Complicaciones secundarias a el uso aLhRh.
- ✓ Complicaciones Secundarias a la Radioterapia.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnostico clínico de Cáncer de próstata T3.
- Pacientes vírgenes sin tratamiento previo.
- Pacientes que no aceptan el tratamiento quirúrgico.
- Pacientes con expediente completo.
- Aptos para el seguimiento (localizables)

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que ya recibieron tratamiento previo.
- Pacientes con recaída bioquímica.
- Expediente incompleto.
- Pacientes no localizables.
- Pacientes con radioterapia previa.

RESULTADOS

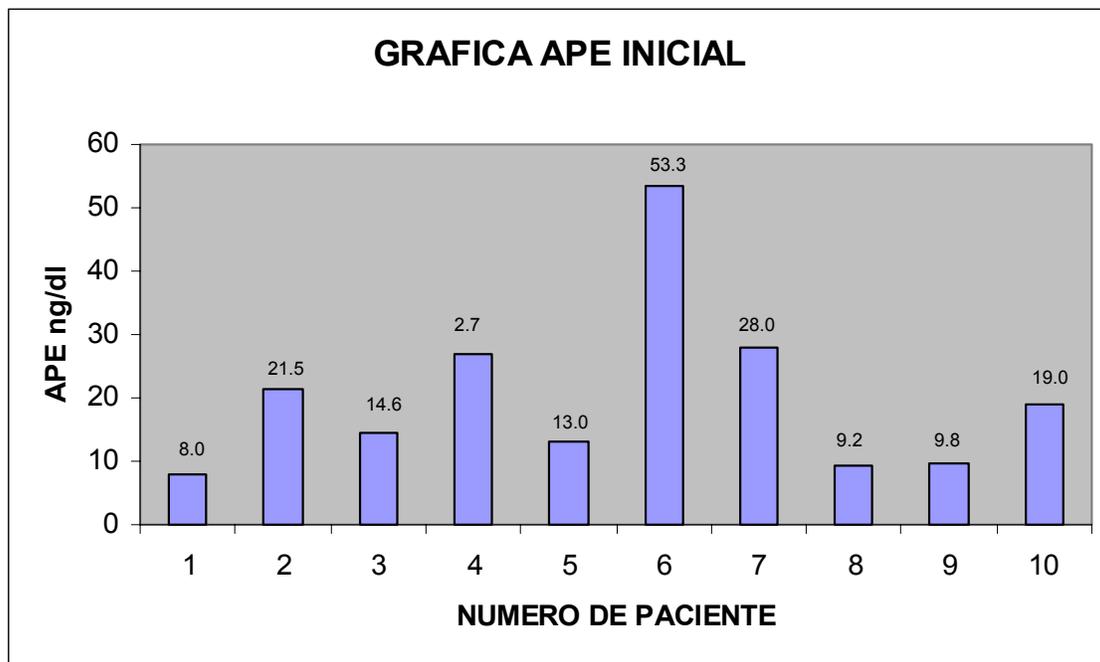
Se estudiaron un total de 35 pacientes con diagnóstico de Cáncer de próstata etapa clínica T3 que acudieron al Servicio de Urología de el Hospital General de México, durante el periodo comprendido de 1 de Enero del 2005 al 1 Julio del 2006. El diagnóstico de la etapa clínica T3 fue realizado por tacto rectal, ultrasonido prostático transrectal y TAC de pelvis con foco prostático, se efectuó Gamagrama oseo en todos los pacientes. Durante el proceso de selección fueron excluidos 25 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando 10 pacientes los cuales fueron sometidos al protocolo de tratamiento especificado en material y métodos.

Paciente	Edad	Gleason	APE inicial ng-dl	APE post aLHRH Ng-dl	APE post RTC ng-dl	APE Control ng-dl	Complicaciones Secundarias a aLhRh	Complicaciones Secundarias a RTC
1	74 ^a .	4(2+2)	8.0	0.1	0.01	0.008		
2	61 ^a .	7(4+3)	21.5	18.96	5.17	0.69		
3	53 ^a .	7(3+4)	14.6	1.20	0.10	0.05	Mareos, bochornos	
4	52 ^a .	7(4+3)	27	0.1	0.1	0.28		Proctitis GI
5	56 ^a .	5(3+2)	13.0	0.06	0.26	0.01		Proctitis GI Radioepidermitis
6	73 ^a .	7(3+4)	53.3	41.1	0.66	0.00	bochornos	Enteritis GI
7	66 ^a .	7(3+4)	28.0	9.77	9.5	9.5		
8	66 ^a .	5(3+2)	9.2	4.0	2.1	0.2		Enteritis GI

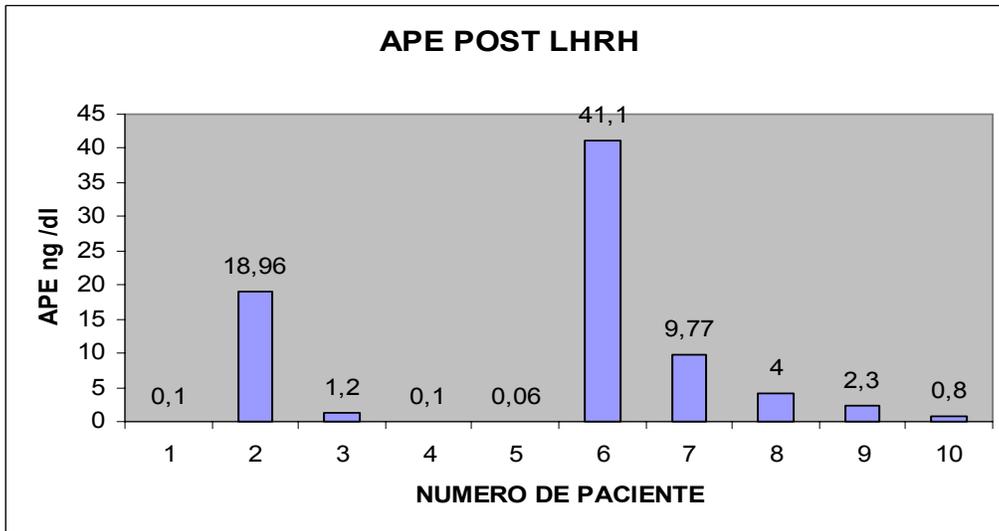
9	56 ^a .	5(3+2)	9.8	2.3	0.2	0.1		Enteritis GI
10	72 ^a .	7(3+4)	19.0	0.8	0.2	0.07		

En el grupo de pacientes sometidos al protocolo de tratamiento el rango de edad fue de 52 a 74 años con una edad promedio de 62.9 años. Con cifras de gleason de 4 a 7, en las cuales la más frecuente fue el Gleason 7.

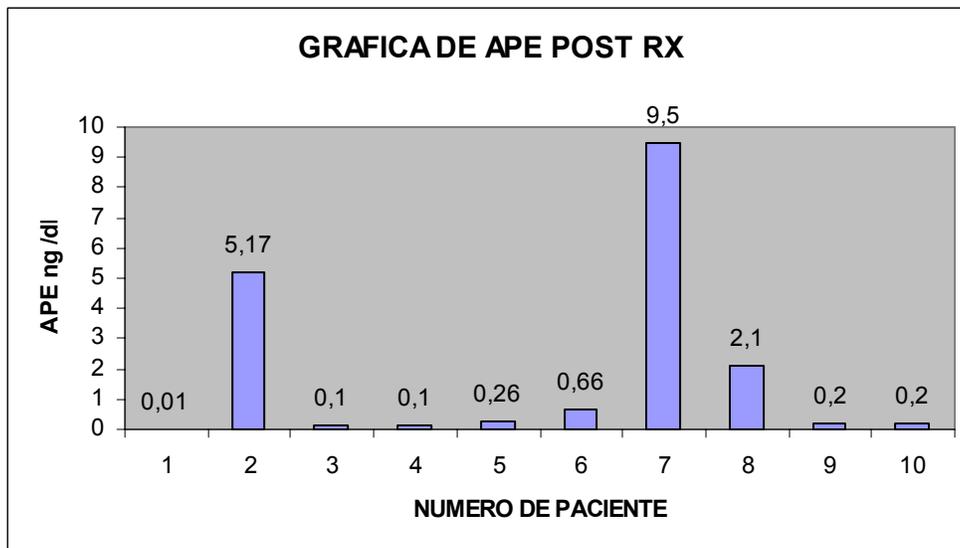
GRAFICAS DE LOS RESULTADOS



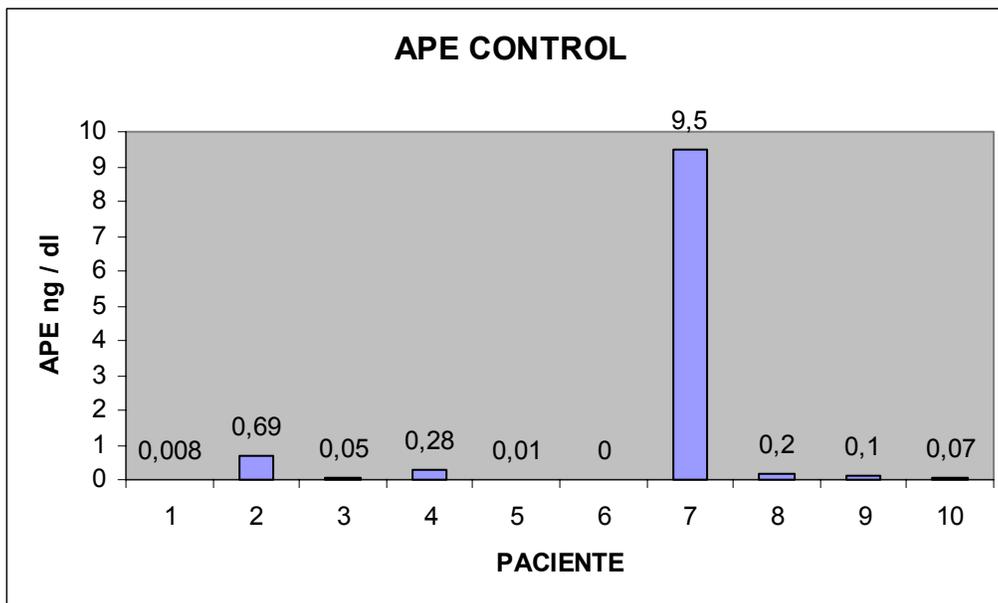
El rango de APE inicial fue de 8 a 53 ng-dl. Con un promedio de 17.91 ng-dL.



El valor de APE posterior a la aplicación de 3 meses de aLhRh descendió significativamente en comparación con el APE inicial. El rango de valores de APE este grupo fue de 0,06 a 41.1 con un valor promedio de 7.839 ng-dL.



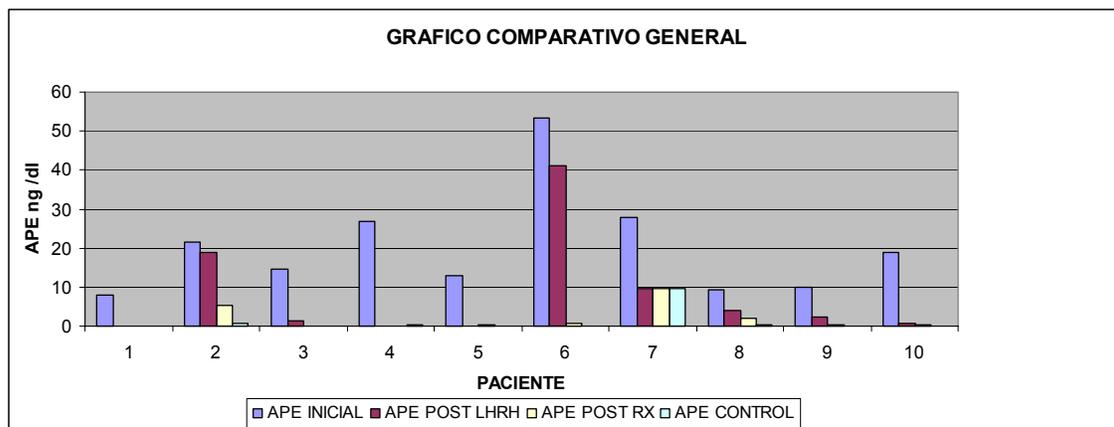
Posteriormente a la aplicación de 3 meses de aLhRh se inicio la aplicación de Radioterapia conformacional con dosis de escalación de 76Gy, con descenso del APE respecto al APE previo. Los rangos de APE por RTC fueron de 0,01ng-dL a 9,5 ng- dL con un valor promedio de 3.66 ng-dL



Dos meses posteriores a haber terminado el ciclo de Radioterapia más agonistas LhRh se valoro el nuevo nivel de antígeno con un rango de 0 a 9.5ng-dL. Y un promedio de 1.09 ng- dL. Demostrando continuar en descenso respecto a los valores previos.

En 80% de la muestra se llegó a niveles de castración. Únicamente en un paciente el descenso fue más lento.

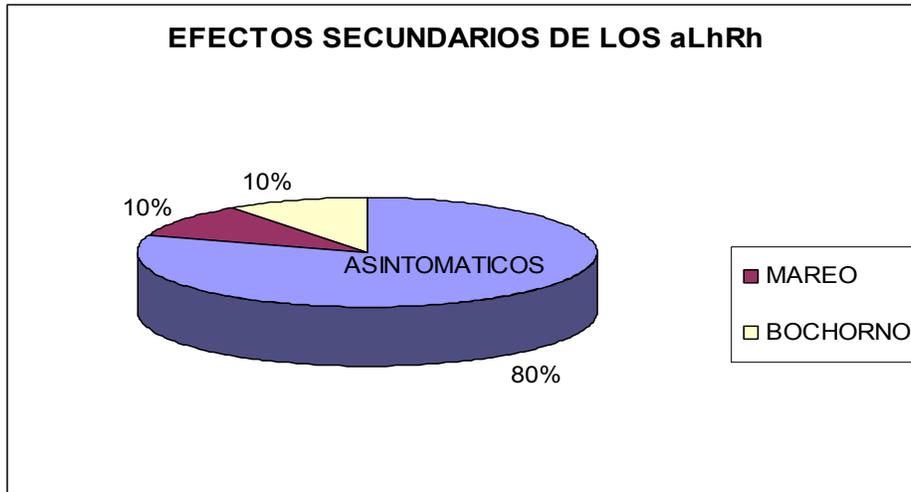
GRAFICA COMPARATIVA GENERAL



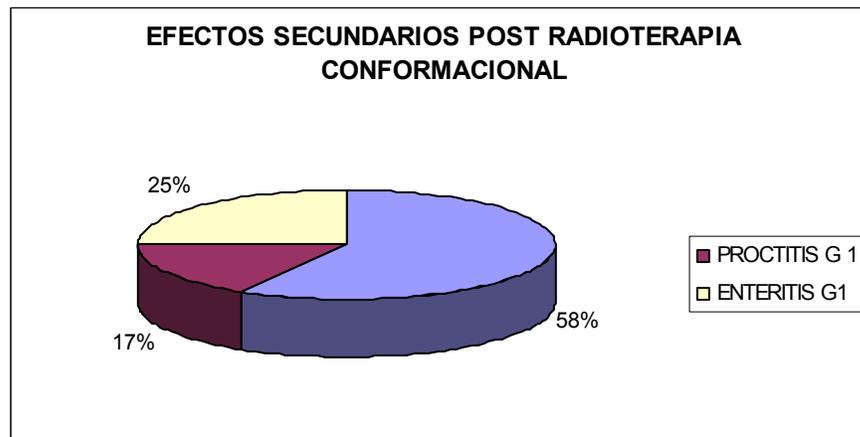
En el siguiente grafico se identifica el descenso progresivo de los niveles de APE hasta llegar a niveles de castración en 80% de la muestra, el 20% restante presento continuo con descenso, solamente un paciente de este 20% presento una leve disminución, sin embargo en este paciente el nivel de APE inicial fue el mayor de el grupo de estudiado.

Los pacientes continúan con controles de APE cada 3 meses, y con apoyo de aLhRh.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA COMBINADA AGONISTAS LHRH MÁS RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL.

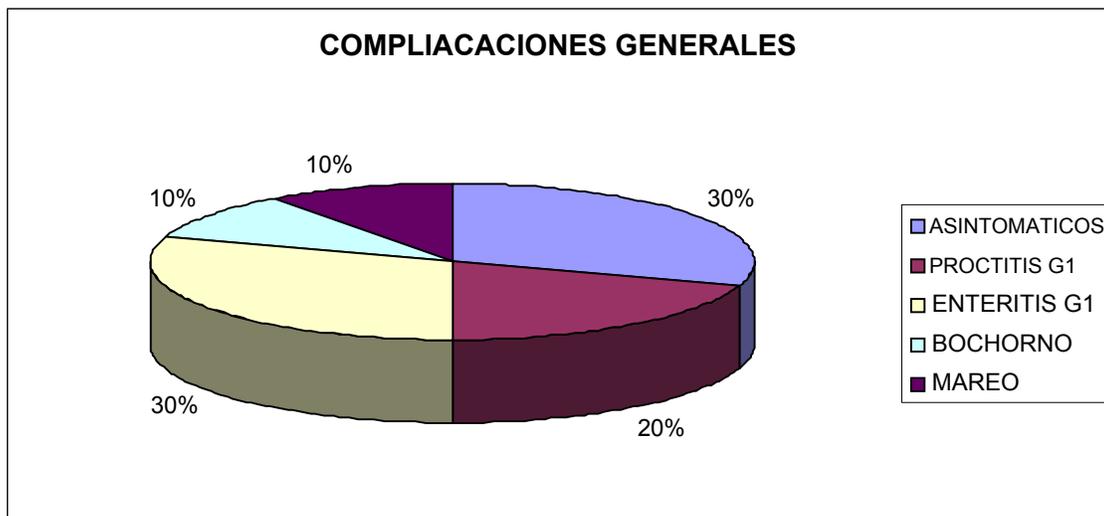


Los efectos secundarios de los agonistas LhRh se presentaron en 20% de los pacientes estudiados. Los síntomas fueron leves de carácter transitorio y se presentaron en los primeros dos meses de tratamiento.



Los efectos secundarios de la Radioterapia conformacional fueron leves GI según la clasificación (ROTOG 7506 y 7706). 2004. fueron manejados en forma sintomática y remitieron al tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA COMBINADA AGONISTAS LHRH MÁS RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL.



En esta grafica se representa la suma de las complicaciones del tratamiento combinado. Las complicaciones secundarias al tratamiento fueron leves. Ninguna de las complicaciones afecto la calidad de vida de los pacientes, así como su desempeño diario. La globalidad de las complicaciones fue un gran porcentaje de la muestra y esto es secundario al pequeño tamaño de nuestra muestra. Todas las complicaciones remitieron sin presencia de secuelas.

DISCUSION

El manejo hormonal (de supresión andrógenos) es bien establecido como modalidad de tratamiento en pacientes con carcinoma de próstata. Aunque tradicionalmente fue usada como un tratamiento paliativo en pacientes con enfermedad avanzada (3, 23).

La supresión de andrógenos ha sido frecuentemente probada y es usada en combinación con cirugía y radioterapia. Se considera que la interacción entre los aLhRh en conjunto con radioterapia definitiva tiene un efecto potencializador. Si se aplica antes de la RT la supresión de andrógenos causa un efecto citoreductor, con una reducción de la masa tumoral por medio de un aumento en la apoptosis, lo que aumenta las posibilidades de control tumoral con RT (1,10, 11).

El presente estudio revela nuestra experiencia inicial en el manejo del cáncer de próstata estadio clínico T3 mediante el esquema de agonista LhRh en una población de 10 pacientes durante el periodo de 1ro. de Enero del 2005 al 1ro. de Julio del 2006.

El rango de edad, es similar al que reporta Michael Bolla, en el estudio publicado por la EORTC en Grenoble Francia el 2002. Donde el promedio de edad

estudiado fue de la 7ma. Y 8va. Década de la vida. El estudio fue comparativo, un grupo recibió Radioterapia sola y el otro grupo de este estudio fue tratado con aLhRh suministrado antes y después de la Radioterapia convencional, El grupo de la terapia combinada presento mejor sobrevida libre de enfermedad 74% en el grupo de radioterapia sola de 40% (12).

En nuestro estudio a pesar de su corto periodo de seguimiento hasta el momento, el descenso de APE fue rápido sin datos de recidiva bioquímica. No se presento mortalidad cardiovascular por el uso de terapia hormonal. Si comparamos la toxicidad en nuestro grupo de pacientes la toxicidad asociada a la hormonoterapia fue leve en dos pacientes de la muestra. La toxicidad asociada a la Radioterapia Conformacional no fue mayor del Grado I según la Escala de Radiation Therapy Oncology Group (ROTOG 7506 y 7706). 2004. En comparación con múltiples estudios los cuales toxicidad asociada a Radioterapia Convencional se presenta en GII y GIII. Con efecto a corto y largo plazo.

El estudio llevado a cabo por el grupo de él Hospital de Grenoble France se sugiere el uso de la terapia hormonal más radioterapia conformacional como superior en el control local comparada con la Radioterapia convencional. Este efecto como consecuencia de la adecuada definición del volumen blanco y el incremento de la dosis de radiación sobre el tumor, sin efectos de toxicidad aguda y a largo plazo (9, 18).

Resultados de estudios iniciales que comparaban la radioterapia convencional (70Gy) Vs Radioterapia conformacional (78Gy) en pacientes con concentraciones de APE mayores de 10ug-L demostraron una sobrevida de 55% con 70 Gy y 93% con 78 Gy. Zelefsky y Cols. Demostraron una sobrevida a 5 años libre de recaída bioquímica significativamente mejor en pacientes con Cáncer de próstata con pronóstico intermedio y desfavorable. Queda bien definida la ventaja de la terapia de conformación sobre la terapia convencional, tanto en la mejoría de la respuesta bioquímica, como en la sobrevida libre de enfermedad y la baja toxicidad asociada con el tratamiento (2, 4,).

En cuanto a él uso de terapia hormonal y el tiempo adecuado de duración de la supresión hormonal no hay un consenso sobre el tiempo ideal.

El estudio 22961 de la EORTC llevado a cabo en 1997 en donde se efectuó bloqueo hormonal con triptorelina 6 meses previos a la radiación y 2.5 años después de la misma, se concluyo que un periodo de 6 meses de bloqueo de andrógenos máximo seguido de restitución de la terapia hormonal en caso de recidiva proveen una sobrevida equivalente a 3 años de regimenes de supresión de andrógenos. Finalmente se concluyo que de estas series de estudios que el futuro del manejo del Cáncer de próstata localmente avanzado en las categorías de alto riesgo, se encuentra condicionado por los factores pronósticos, la dosis de escalación alcanzada con la radioterapia y la adición a esta de terapia de otras terapéuticas como terapia hormonal o quimioterapia (5, 6,).

En nuestro estudio proponemos el uso de aLhRh tres meses antes de la Radioterapia Conformacional, durante la aplicación de la misma y tres meses posteriores al tratamiento con RTC. Un seguimiento estrecho y restitución de la terapia hormonal en caso de recidiva. En México no contamos con estudios sobre el tema y a nivel Internacional no hay hasta el momento consenso sobre el mismo.

El estudio RTOG 86-10 fue realizado como prueba de él efecto citoreductor y potencializador de la supresión de andrógenos. En este estudio, la goserelina y el antiandrógeno flutamida fue administrado por 2 meses antes de la RT, y durante la RT. Los pacientes elegidos tenían masas tumorales primarias que habían presentado alto índice de falla local y regional con radioterapia sola (9, 24). La aplicación de manejo hormonal neoadyuvante en el RTOG 86-10 resulto en mejoría total. Incluyendo sobrevida absoluta, disminución de las recidivas y control local-regional, pero principalmente en puntaje de Gleason de 2-6. Pacientes con alto puntaje de Gleason no se beneficiaron de en el control local y sobrevida (3, 10).

En este estudio se propone el efecto sinérgico de la terapia hormonal más radioterapia conformacional para aquellos pacientes en los que la radioterapia sola no había demostrado efectividad.

En nuestro reporte preliminar se identifica una mejoría de 93.92% de el valor promedio de el APE de inicio al valor promedio del APE post aLhRh. Y un 53.26% de los valores del APE promedio post aLhRh respecto a el valor promedio de APE post Radioterapia.

Posteriormente el descenso de el APE se sostiene a la baja en un 70.22% respecto el APE post radio respecto al APE control

Se lograron niveles de castración en el APE control de él 80% de los pacientes de la muestra. El 20% restante presento descenso de los valores del APE cerca de los niveles de castración en la mitad de este grupo residual, solamente en un paciente se presento un descenso gradual. Se espera trascorra más tiempo de este estudio para valorar en forma mas completa la respuesta al tratamiento.

El estudio RTOG 85-31 fue designado como una prueba de él efecto de adyuvancia hormonal en el manejo de los pacientes con cáncer prostático. El análisis inicial publicado en 1997, revelo una significativa mejoría estadística en pacientes con puntaje de Gleason mayores de 8-10 y también en Gleason 7. No hubo efecto en la sobrevida en pacientes con valores de Gleason de 2-6 (24).

En el estudio RTOG 92-02 los pacientes fueron tratados con goserelina y flutamida por dos meses antes, durante, y después de la RT, el mejor efecto fue en pacientes con Gleason de 7 a 10 (23).

En nuestro grupo de estudio se observó un descenso de APE rápido a niveles de castración en pacientes con Gleason de 5 comparados con los pacientes con Gleason de 7. Podemos resumir que con este esquema de manejo se han logrado resultados preliminares satisfactorios, esperamos un seguimiento a mediano y largo plazo para valorar los resultados y hacer estudios comparativos.

CONCLUSIONES

Por lo anterior, se puede concluir que el uso de la terapia combinada, aLhRh + Radioterapia conformacional, demostró un adecuado control bioquímico durante el tiempo de seguimiento, con morbilidad muy por debajo de otras opciones de tratamiento.

La respuesta en forma global fue muy buena con descenso del antígeno control respecto al inicial, a valores cercanos a la castración en corto plazo, en el 80% de la muestra, el 20% restante presentó una disminución importante respecto al valor inicial.

La morbilidad pos aLhRh y post Radioterapia fueron leves y de carácter transitorio.

Sin embargo nos falta más tiempo de seguimiento para valorar su efecto a mediano y largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anthony V. D' Amico, MD,PhD. Judith Manola, MS. Marian Loffredo. et.al.:
6-Mont Androgen Supresion plus Radiation Therapy vs Radiation Therapy Alone
for Patients UIT Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA, Vol.297, No.7. 2004.
- 2.- Michael J, Zelefsky, ZVI Fuks, Margie Hunt. Et al.: High Dose Radiation
Delivered By Intensity Modulated Conformal Radiotherapy Improves The Outcome
Of Localized Prostate Cáncer. J. Urol. Vol. 166, 876-881. 2001.
- 3.- Miljenko V. Pilepich, M.D., Kathryn Winter, M.S., Collenen A. Lawton, M. D.
Androgen Suppression Adjuvant to Definitive Radiotherapy In Prostate Carcinoma
Long Term Results Of Phase III RTOG 85- 31. Journal Of International Of
Radiation Oncology Biology Physics. Vol. 61, No. 5 April 1, 2005.
- 4.- Zelefsky MJ, Funks Z, Happersett L, et al. Clinical Experience With Intensity
Modulated Radiation Therapy (IMRT) In Prostate Cancer. Radiother Oncol.
55:241- 249. 2005.
- 5.-Tubiana M, Eschwege F. Conformal Radiotherapy and Intensity – Modulated
Radiotherapy. Acta Oncologica; 39(5): 555- 567. 2000.
- 6.-Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity Modulated Radiation Therapy: a
Clinical Review. Br. J Radio. 73: 459- 469. 2000.
- 7.-Zhen W. Thompson RB, Enke CA. Intensity Modulated Radiation Therapy
(IMRT): The Radiation Oncologist's Perspective. Medical Dosimetry. 27:155- 159.
2002

- 8.-Glatstein E. et. al.: Intensity –Modulated Radiation Therapy: The inverse, The Converse. *Sem Radiat Oncol.*;12:272-281. 2002.
- 9.-Shu H –K G, Lee TT, Vignealt E, et al. Toxicity Following High-Dose Three-Dimensional Conformal and Intensity- Modulated Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *Urology.*; 57:102-107. 2001.
- 10.-Hanks GE, Pajak TF, Grignon D, et al: Trial of Long-Term Adjuvant Androgen Deprivation After Neoadjuvant Hormonal Cyoreduction and Radiotherapy In Locally Advanced Carcinoma Of The Prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clín Oncol Vol. 21*, 3972-,3978, 2003.
- 11.- Pilepich MV, Winter K, Madhu jj, et al: Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) TRIAL 86-10 Of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy In Locally Advanced Carcinoma Of The Prostate. *Radiat Oncol Vol. 50 No. 5*, 1243- 1252 2001.
- 12.-Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved Survival In Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Treated With Radiotherapy and Goserelin. *NE J Med Vol. 337:295-300*, 1997.
- 13.-Lawton CA, Winter K, Murray K, et al: Updated Results Of The Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 85-31 Evaluating The Potential Benefit of Androgen Suppression Following Standard Radiation Therapy For Unfavorable Prognosis Carcinoma Of The Prostate. *Radiat Oncol Biol Phys. Vol. 49 No. 4*, 937- 946. 2001.

- 14.-Gleeve ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al: Randomized Comparative Study Of 3 Versus 8- Month Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radical Prostatectomy: 3 Years PSA Recurrence Rates. AUA Abstracts 690, 2003.
- 15.-Roach I M, DeSilvio M, Jawton C, et al: Phase III Trial Comparing Wholepelvic v
Versus Prostate- Only Radiotherapy And Neoadjuvant Versus Adjuvant Combined Androgen Suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol Vol. 21, No. 10 1904-1911, 2003.
- 16.-Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al: Second Malignancies In Prostate Carcinoma Patients After Radiotherapy Compared With Surgery. Cancer 2000; Vol. 88: 398-406 2000.
- 17.-Chun HJ, Lee MJ. Radical Radiotherapy For Carcinoma Of The Prostate. J Korean Soc. Ther Radiol Oncol 19: 40-4. 2001.
- 18.-Park SW, Oh DH, Bae HS, Cho BC, Park JH, Han SH. Application Of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) In Prostate Cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol; 20:68-72. 2002.
- 19.- www.inegi.com
- 20.- WWW. Uroweb. Org
- 21.- Oh WK, Kantoff PW: Management of hormone refractory prostate cancer: Current standards and future prospects. J Urol 1998; 160:1220-1229.
- 22.- Patrick C. Walsh, Epidemiología, Etiología Y Prevención del Cáncer de Próstata. Campbell, Urología. 8ª 3288- 3309. Edición 2002.

23.- .- Patrick C. Walsh, Tratamiento Hormonal de el Cáncer de Próstata.

Campbell, Urología. 8ª. 3846- 3511. Edición 2002.

24.- Mary Frances Mc Aleer, MD. Regionally Advanced Adenocarcinoma of the Prostate (T3- 4N + M0): Management and Prognosis. Urologic Oncology. 494- 504.

2006.