

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

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

**ESCALACION DE DOSIS CON RADIOTERAPIA EXTERNA  
CONFORMADA 3D A 72 Gy EN EL TRATAMIENTO DEL  
CANCER DE PROSTATA LOCALMENTE AVANZADO**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGIA**

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

**DR. ERIC TADEO QUINTERO COCONE**

**ASESOR DE TESIS: DR. POMPONIO JOSE LUJAN CASTILLA**  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN RADIO ONCOLOGIA UNAM

**MEXICO DF.**

**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.

## DEDICATORIA

*Especialmente dedicado a ti, que siempre confías en que seremos el alivio  
a tu dolor y al dolor de tus seres queridos...*

*A ti que nunca dejas de creer en nosotros aunque no siempre seamos  
dignos de tu reconocimiento...*

*A ti que con tu inmenso dolor has aportado lo más valioso a nuestros  
conocimientos...*

*A ti mi paciente Oncológico.*

**A MIS PADRES Y HERMANOS POR EL TIEMPO DE MI VIDA QUE LES HE  
NEGADO...**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Dr. Pomponio J. Lujan Castilla.**

*Gracias por sus enseñanzas y por hacernos sentir orgullosos de aspirar a ser Oncólogos Radioterapeutas.*

*AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, mi alma mater por la que siempre he de guiarme orgulloso de haberme dado con humildad las herramientas más valiosas para mi formación.*

## INDICE

	Pág.
Introducción	1
Marco teórico	3
Marco conceptual	25
Justificación	29
Planteamiento del problema	32
Objetivos	
a) Objetivo primario	33
b) Objetivo secundario	33
Variables	
a) variables dependientes	34
b) variables independientes	34
Material y Métodos:	35
1. Selección de pacientes	
a) Criterios de inclusión	35
b) Criterios de exclusión	35
c) Criterios de eliminación	35
2. Selección del tratamiento	38
Resultados	41
Discusión	52
Conclusiones	54
Apendice I Abreviaturas	55
Apendice II Estadificación AJC/UICC 2003	56
Apendice III Escala Funcional ECOG	57
Apendice IV Escalas de toxicidad RTOG 9406	58
Apendice V Hojas de planeación de tratamiento	60
Referencias	63

## INTRODUCCION

El cancer de próstata representa la primera causa de cancer visceral en el hombre y en el mundo, y la 2da causa de muerte en el sexo masculino en el país.

En México el cancer es ya un problema de salud publica, el éxito del tratamiento en los padecimientos oncologicos depende de lo precoz de la etapa clínica, lográndose tasas de curación altas para enfermedad temprana contrastando con la pobre sobrevida que tienen los pacientes cuando se encuentran en etapas avanzadas., con escasas o nulas opciones terapéuticas.

Mucho importa la naturaleza biológica de la neoplasia, en este sentido lesiones premalignas e invasoras pueden tener un crecimiento lento tal es el caso de las dos neoplasias de mayor trascendencia en la salud publica del país, el cancer cervicouterino y el cancer de próstata.

Existen reportes que han estimado que almenos más del 60% de las personas mayores de 70 años tienen ya alteraciones neoplásicas en la próstata, pero debido al comportamiento biológico lento, gradual y silencioso no es posible encontrarlos en etapas tempranas ya que difícilmente se acude a revisión medica ni tampoco se realiza la prueba de escrutinio.

Conforme se ha incrementado la expectativa de vida, también importa las condiciones de la calidad de la misma, hoy en día es una premisa que todo medico debe perseguir en su quehacer cotidiano.

El cancer de próstata localmente avanzado es el que mayormente se encuentra en la praxis médica, por lo cual existe una necesidad creciente en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

Específicamente en el cancer de próstata localmente avanzado y en grupos de alto riesgo hoy por hoy el tratamiento de elección es la asociación de

radioterapia externa conformada tridimensional a dosis altas (escalada de dosis) más terapia hormonal para la supresión androgenica, lo cual ha logrado redituvar en un mejor control de la enfermedad reflejado en una mejor calidad de vida, una mejor tasa de sobrevida libre de recaída, tasa libre de metástasis a distancia y tasa de sobrevida global.

Este trabajo documenta los primeros resultados del tratamiento antes mencionado con la finalidad de tener un conocimiento propio y nacional, así como sírvase de base para los estudios a futuro en esta disciplina.

Esperando que los nuevos conocimientos sobre la biología molecular oncológica aporte resultados valiosos en pro de la lucha contra el cancer.

## MARCO TEORICO

La glándula prostática esta localizada en la pelvis y se encuentra limitada por el recto, la vejiga, el complejo venoso periprostático y dorsal, músculos de la pared pélvica y nervios cavernosos.

Tiene un peso aproximado de 20 gr y esta compuesta de elementos fibrosos, glandulares y musculares. La consistencia es similar a la punta de la nariz o a la eminencia tenar de la palma de la mano. Las vesículas seminales están situadas postero superiormente y vierten las secreciones dentro de los conductos deferentes bilaterales en la unión de la uretra en el verumontanum. La próstata se encuentra envuelta por una delgada y adherente cápsula fibrosa que estructuralmente se continua con el estroma de la glándula.

La próstata es separada del recto posteriormente por la fascia de Denonvilliers' (septum retrovesical) el cual fija anteriormente al peritoneo y hasta el diafragma urogenital. Es esta porción de la fascia prostática que restringen en la parte posterior la extensión del cancer de próstata dentro del recto. El aspecto anterior de la próstata y del suelo pélvico lateral están cubiertos por la fascia peri prostática. La fascia endopelvica lateral de la próstata contiene estructuras neurovasculares incluyendo el plexo venoso de Santorini, el cual es el drenaje primario del pene. Esta red venosa también es referida como complejo venoso dorsal y cubre la superficie anterolateral de la próstata. La irrigación arterial primaria de la próstata es de las ramas de la arteria pudenda interna, arterial vesical inferior y arterias hemorroidales medias. La inervación es dada por el plexo pélvico que contiene fibras simpáticas y parasimpaticas y son distribuidas a la próstata, vesículas seminales y al cuerpo cavernoso del pene y de la uretra.

### **Drenaje linfático**

Se origina en una red intraprostatica que coalesce para formar una red subcapsular que a su vez también coalece para formar una red peri prostática, con cuatro pediculos de un tronco colector; iliacos externos, hipogástricos (o iliacos internos) y pediculos posterior e inferior que terminan en la iliaca externa (incluyendo el obturador), hipogástricos, y presacros.



El primer relevo son los ganglios peri prostáticos, hipogástricos, obturadores e iliacos internos.

### **Arquitectura interna**

La próstata es dividida en 5 lóbulos histológicamente distintos, el anterior, posterior, medio y 2 laterales.

El lóbulo posterior se extiende y cruza la totalidad de la superficie posterior de la glándula (es el que se percibe mediante el tacto rectal).

El estroma fibromuscular anterior forma la superficie anterior de la próstata.

La próstata posee morfológicamente 3 zonas sin embargo algunos autores señalan 4 zonas ya que incluyen la zona del estroma fibromuscular anterior, sin embargo la mayoría coincide en las siguientes tres:

1. *Zona periférica*: forma el 70% de la glándula, hasta el 95% del cancer se origina en esta zona.

2. *Zona central*: representa del 20% al 25% de la glándula y tiene una marcada histología diferente a la zona periférica, aproximadamente el 5% del cancer de próstata se origina en esta zona.

3. *Zona Transicional*: comprende del 5% al 10% del tejido prostático, son dos regiones glandulares opuestas que rodean la uretra.

De forma habitual el cancer de próstata se origina de la zona periférica y la hipertrofia prostática benigna de la zona de transición, los tumores que se llegan a originan en la zona de transición muestran una baja frecuencia de extensión extracapsular y pueden portar grandes volúmenes de enfermedad y elevados niveles de antígeno prostático específico (APE) pero la enfermedad se encuentra confinada a la glándula.

### **Histología**

La próstata esta compuesta de glándulas tubuloalveolares alineadas en 2 capas de células, las glándulas se encuentran embebidas en tejido conectivo colágeno y abundante músculo liso que constituye el estroma prostático.

Los 3 tipos histológicos que se identifican son: secretorio, basal y neuroendocrino.

El secretorio se encarga de la producción de APE, fosfatasa acida prostática (FAP) y mucina acida, entre otros elementos de menor producción.

Las células basales poseen una alta actividad proliferativa del epitelio prostático y son en general las que actúan como madres de las células de reserva que repoblan la capa de células secretoras. Las células neuroendocrinas son las menos comunes y habitualmente no se identifican en los estudios histopatológicos.

### **Efectos de la radiación sobre la próstata y el tejido adyacente**

La próstata es relativamente resistente a la radiación. La irradiación a la próstata en ausencia de cancer a dosis de 45Gy a 65Gy causa una reducción en el APE a un nivel medio de 0.5 ng/ml. La respuesta patológica a la irradiación incluye atrofia del tejido glandular, fibrosis y típicamente cambios vasculares.

Hay una disminución significativa en el tamaño de la próstata en respuesta a dosis altas de irradiación en aproximadamente el 50% de los pacientes. La estenosis uretral es infrecuente y aparece mayormente en pacientes quienes han sido sometidos a resección transuretral prostática (RTUP) previa a radioterapia.

Los efectos secundarios de altas dosis de radiación al cancer de próstata son primariamente relacionados al recto y a la vejiga.

### **Sistema de gradación de Gleason**

Los patrones histológicos del cancer de próstata correlacionan con los resultados de la enfermedad. Estas características han sido exploradas por más de 30 sistemas de gradación propuestos en el último siglo. El sistema de Gleason, basado en el estudio de la administración de veteranos de más de 4000 pacientes, es el sistema estándar de gradación en los Estados Unidos de Norteamérica. El sistema de Gleason está basado en el grado de diferenciación glandular y un patrón general de crecimiento tumoral con relativa y baja magnificación microscópica (40X a 100X). Se reconocen 5 patrones de crecimiento y son enumerados en orden de incremento de la malignidad. Debido a las variaciones en el tumor, 2 patrones son registrados para cada caso: un patrón primario o predominante y un patrón secundario o menor. El puntaje de Gleason es la suma de los dos patrones. Si solo un patrón está presente, el patrón primario y el patrón secundario reciben la misma designación. Se ha notado que más del 50% de los casos de cancer de próstata contienen dos o más patrones.

## **Epidemiología**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), informó que el cancer de próstata ocupó en el año 2001 la cuarta causa de muerte por neoplasias. Así en el año 2000 se reportaron 258,000 muertes en todo el mundo por esta causa.

Las tasas de mortalidad más elevadas se encontraron en los países occidentales, así la tasa de mortalidad por 100 000 habitantes para Alberta Canadá fue de 54.9, Ontario Canadá 48.8; Los Angeles (población blanca: 51.9, población negra: 87.2), Atlanta (población blanca: 57.7; población negra: 102.6; Cuba: 18.7; Costa Rica: 19.6; Uruguay: 19.9. Escocia:27.8; Navarra España:26.8; Florencia Italia:22. Las tasas de mortalidad más bajas son vistas en los países orientales: Madras: 2.1; Tiangin:1.2; Osaka, Japón:6.6.

El adenocarcinoma de próstata es el cancer visceral más frecuentemente diagnosticado en los hombres en los Estados Unidos de

Norteamérica, aconteciendo en el 30% de las neoplasias no cutáneas. 189,000 nuevos casos de cancer de próstata fueron diagnosticados en el 2002, y dio cuenta de 32,200 muertes por esta causa. El cancer de próstata es la segunda causa de muerte en el hombre, solo después del cancer de pulmón.

En México de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias (RHPNM) en el año 2001 se reportaron 5,911 casos de cancer de próstata, ocurriendo 4,030 muertes por esta causa. Muriendo en promedio 11 hombres al día. En el grupo etareo de los 45 a los 64 años fueron: 432 defunciones, y en el grupo etareo de más de 65 años ocurrieron 3,571 defunciones. Los estados de la republica mexicana con mayor tasa de mortalidad son: Michoacán con una tasa de 25.4, Nayarit 24.6, Durango 23.6, San Luis Potosí 23.2, Sonora: 22.9, Jalisco 22.5, Zacatecas: 22.1, Veracruz 20.9, Distrito Federal 19.5 y Sinaloa 19.2.

El Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del Nacional Cancer Institute (NCI) de los estados unidos de Norteamérica; ha estimado que para el año 2006 existirán 234,460 nuevos casos de cancer de próstata y ocurrirán 27, 350 muertes. Se ha encontrado en series de autopsias de muertes por otras causas que el 40% de los hombres menores de 50 años y el 80% de los mayores de 80 años tienen células neoplásicas en la próstata.

## **Factores de riesgo**

### **Influencias hormonales**

Existe controversia en los estudios de que los niveles de testosterona tengan influencia en el desarrollo del cancer de próstata. Algunos estudios muestran que no hay diferencias en los niveles sericos circulantes de testosterona en pacientes con cancer de próstata comparados con los sujetos control.

En un estudio de 1,008 hombres, se observo una correlación positiva para los niveles sericos de androstenendiona y el desarrollo de cancer de próstata.

Gann et al, observaron que no hay una clara asociación entre los niveles hormonales, incluyendo dihidrotestosterona y la incidencia de cancer de

próstata. Rosse et al observaron que no había diferencias en la concentración de testosterona sérica entre hombres japoneses y hombres blancos y negros en los Estados Unidos; sin embargo notaron niveles elevados de 3- $\alpha$ , 17 $\beta$ -androstenediol glucuronido y glucuronido de androsterona, dos andrógenos que son índices de la actividad de 5- $\alpha$  reductasa, en hombres blancos y negros, comparados con los hombres japoneses.

### **Influencia de la dieta**

Las dietas con alto contenido de grasas pueden incrementar el riesgo relativo (RR) del cáncer de próstata en un factor de 1.6 a 1.9. Muchos estudios han mostrado que los hombres con una dieta alta en fibra y baja en grasas tienen un riesgo disminuido para cáncer de próstata.

Un estudio prospectivo observó que no solo la cantidad de consumo de grasa, sino el tipo de grasa consumido fue directamente relacionado al cáncer de próstata. Las carnes rojas son el grupo de alimentos con un contenido alto de estrógenos que se ha asociado a neoplasias avanzadas, con un RR de 2.64.

Cuando se analiza por ácidos grasos, solo el ácido  $\alpha$ -linolénico (un ácido graso omega 3 visto en las carnes rojas y la mantequilla) y no el ácido linoleico (ácido graso omega 6 contenido en el pescado) ha sido implicado para un riesgo incrementado del cáncer de próstata hasta tres veces más.

Un estudio canadiense de casos y controles sugirió que el consumo de grasas saturadas puede jugar un rol en la progresión del cáncer de próstata.

Existen reportes de un efecto protector contra el cáncer de próstata de ciertos alimentos con propiedades antioxidantes como la soya, tomates, selenio, vitamina E, D, A y el Zinc. Sin embargo aún no se dispone de una evidencia absoluta.

### **Historia familiar**

Los hombres con un familiar de primer grado con cancer de próstata tienen dos veces mayor riesgo de desarrollar cancer de próstata durante la vida, y un individuo que tiene dos familiares de primer grado con cancer de próstata tienen 9 veces más riesgo de desarrollar la neoplasia. El verdadero cancer de próstata hereditario ocurren en un pequeño número de hombres y tiende a desarrollarse a edades tempranas (< 55 años).

### **Influencias genéticas y moleculares**

Los datos emergentes del análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) de familiares de alto riesgo sugieren que los alelos de alto riesgo específicos existen para el cancer de próstata, así como para otros tumores. Los LOCUS de mayor susceptibilidad se encuentran en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25). El gen HPC1 (cancer de próstata hereditario 1), ha sido ligado a familias con múltiples miembros afectados con una edad muy temprana al diagnóstico. El crecimiento de las células prostáticas es controlado por la interacción de andrógenos circulantes, así como por la testosterona y dehidrotestosterona, con el receptor de andrógenos. El gen receptor de andrógenos contiene un CAG polimórfico de secuencia repetida que codifica la porción del receptor involucrado en la transcripción del ADN. La longitud de la secuencia repetida del CAG fue observada de ser inversamente proporcional a la actividad del receptor de andrógenos, así las secuencias cortas repetidas del CAG pueden ser relacionadas al crecimiento del cancer de próstata.

En adición a esas alteraciones genéticas, también se han identificado cambios epigenéticos como una anomalía en la metilación del ADN y puede jugar un rol en la disregulación ó pérdida de expresión de genes. Millar et al, han observado que la metilación anormal de sitios específicos del genoma de las células de cancer de próstata con pérdida de la expresión genética de la glutatión-S-transferasa P1 (GSTP1). El producto genético GSTP1 es una enzima que proporciona a las células mamíferas contra metabolitos electrofílicos de carcinógenos y especies reactivas al oxígeno. Los niveles reducidos de esta enzima han propuesto como un factor para incrementar la susceptibilidad a la carcinogénesis.<sup>82</sup> En la tabla 1 se describen las principales alteraciones cromosómicas que se han implicado en el cancer de próstata.<sup>11</sup>

**Tabla 1. Areas más comunes de Perdida y Ganancia Cromosomica en cancer de próstata**

Locus del Cromosoma	Genes Putativos	Función Normal del Gen	Estado del Gen en cancer de próstata
7p	EGFR	Factor de crecimiento	Amplificado
7q	CAV 1	Proteína estructural de membrana en fibroblastos y endotelio	Amplificado
8p	MSR	Codifica un receptor de fagocitos macrófago responsable del consumo celular de moléculas	Borrado
8p	NKX3-1	Gen supresor de tumor	Borrado
8q	c-myc	Activador transcripcional	Amplificado
10q	PTEN	Gen supresor de tumor	Mutado
13q	Rb	Gen supresor de tumor	Borrado
16q	E-CAD	Molécula de adhesión	Borrado
Xq	AR	Receptor de andrógenos	Amplificado

EGFR, Receptor del factor de crecimiento epidérmico; PTEN, homólogo de tensina y fosfatasa; Rb, retinoblastoma.

### Otros factores de riesgo

Muchos otros factores de riesgo se han implicado no obstante no se han corroborado, dichos reportes incluyen vasectomía, circuncisión, hiperplasia prostática benigna, tabaquismo y exposición al cadmio.

En un estudio prospectivo de 10, 050 hombres vasectomizados y 37,800 no vasectomizados se observó un incremento en el riesgo de 1.85 en los vasectomizados. En otro estudio retrospectivo de 14,607 vasectomizados y no vasectomizados, el riesgo aumentado fue de 1.56. En el estudio del registro de cancer de Nueva Zelanda basado en la población de casos y controles, de 923 nuevos casos de cancer de próstata en hombres de 40 a 74 años mostró que no hay asociación entre vasectomía y el desarrollo de cancer de próstata.<sup>16</sup>

La actividad sexual también ha sido implicada, sin embargo en un estudio prospectivo de 29, 342 hombres de 46 a 81 años de edad en el cual proporcionaron información sobre su historia de frecuencia eyaculatoria por medio de cuestionarios seriados durante 8 años. Esta historia fue comparada con la incidencia de cancer de próstata en el grupo. En general las categorías de frecuencia eyaculatoria fueron no relacionadas al riesgo de cancer de próstata, únicamente la frecuencia eyaculatoria alta (mas de 21 eyaculaciones

por mes) fue asociada con una disminución del riesgo de cancer de próstata con un RR de 0.67.<sup>51</sup>

## **Historia natural del cancer de próstata**

### **Patrones de crecimiento local**

Los estudios de morfología de la próstata conducidos por Mc Neal mostraron que todos los carcinomas prostáticos se desarrollaron en la periferia de la glándula, y las hiperplasias benignas originadas de la zona central (periuretral).

El examen de especímenes de prostatectomía revelaron que los tumores pequeños tienden a presentarse en la porción anteromedial de la glándula adyacente al estroma fibromuscular, mientras que los tumores más avanzados, grandes, son a menudo localizados en la porción posterior cerca de la capsula prostática.

La multifocalidad es característica del cancer de próstata; en el examen rectal esta puede ser solo un nódulo o bien varios nódulos, unilateral o bilateral. Los estudios histológicos y moleculares de especímenes de prostatectomía revelan que la mayoría contiene un índice tumoral dominante y una o más separaciones, a menudo tumores heterogéneos. Se han reportado que hasta el 77% de los especímenes de prostatectomías tienen múltiples focos neoplásicos.

Cuando esta presente el compromiso de los ganglios linfáticos, usualmente hay evidencia de uno o más focos del tumor primario acompañado de alteraciones cromosómicas las cuales son asociadas a metástasis ganglionar linfática, sugiriendo que justamente un foco único de carcinoma puede originar la metástasis. Esta heterogeneidad y la multicentricidad puede acontecer para la discrepancia entre la suma de Gleason por biopsia aspiración y el grado determinado del tumor dominante en el espécimen de prostatectomía.

En años recientes la mayor atención ha sido al origen del tumor en la zona transicional, por el contrario las neoplasias de la zona periférica, son tumores que pueden crecer relativamente grandes sin extensión mas allá de



las estructuras fibromusculares que rodean la zona de transición, produciendo aún elevaciones significativas de APE sericos.

Las neoplasias de la zona periférica tienden a extenderse a lo largo de la superficie glandular, así el crecimiento del tumor puede extenderse dentro y desde la capsula, invadir las vesicular seminales y el tejido peri prostático y posteriormente invadir el cuello de la vejiga o el recto.

Histológicamente la capsula prostática no esta bien definida permitiendo una extensión extraprostatica directa en algunas áreas de la próstata, particularmente en el ápex.

Los tumores pueden invadir el espacio perineural, los linfáticos y los vasos sanguíneos produciendo metástasis linfáticas o a distancia.

El estadio clínico estrecho correlaciona con riesgo de extensión extracapsular. La incidencia de extensión de la enfermedad microscópica mas allá de la capsula de la glándula en pacientes con enfermedad clínica confinada al órgano varia del 8% al 57%.

Oesterling et al, en un análisis de pacientes con enfermedad T1c tratados con prostatectomia radical, encontraron que el 53% tuvieron histopatologicamente tumor confinado al órgano, 35% tuvieron extensión extracapsular y 9% invasión a las vesiculas seminales, de este ultimo grupo el 66% tuvo márgenes quirúrgicos positivos.<sup>57</sup>

El nivel serico del APE también es predictivo de extensión extraprostatica e invasión a vesículas seminales. La tasa de enfermedad confinada al órgano varia de 53% a 67% para hombres con APE con niveles sericos entre 4 y 10 ng/mL y de 31% a 56% en hombre con niveles sericos de APE entre 10 a 20 ng/mL.

D' Amico et al, en una evaluación histopatológica de 347 especimenes de prostatectomia radical, reportaron que ninguno de 38 pacientes con APE de 4 ng/mL o menos tuvieron compromiso de vesiculas seminales., en contraste al 6% de 144 pacientes con APE de 4 a 10 ng/mL, 11% de 101 con nivel de APE de 10 a 20 ng/mL, 36% de 45 con APE de 20 a 40 ng/mL y 42% de 19 con APE >40mg/dL. La incidencia de márgenes quirúrgicos positivos de esos subgrupos en relación con los niveles de APE fue 11%, 20%, 33% 56% y 63%, respectivamente.<sup>17</sup>

La incidencia de compromiso de las vesículas seminales también es asociada al nivel del APE, a la suma de Gleason y al estadio clínico. El compromiso de las vesículas seminales se relaciona con el estadio del tumor, así las biopsias positivas por el tamaño del tumor es T1a, T1b y T1c de 0%, del 6% con T2a; 17.5% con T2b y del 30% con tumores T2c.

Roach,<sup>72</sup> propuso una fórmula basada en el análisis del reporte del espécimen de la prostatectomía radical para estimar la probabilidad de extensión extracapsular (EEC) y el compromiso de las vesículas seminales (VS), siendo:

$$\text{EEC} = 3/2 \text{ APE} + (\text{Suma de Gleason} - 3) \times 10.$$

$$\text{VS} = \text{APE} + (\text{Suma de Gleason} - 6) \times 10.$$

### **Compromiso de ganglios linfáticos regionales**

El tamaño del tumor y el grado de diferenciación afectan la tendencia del cáncer de próstata a metastatizar hacia los ganglios linfáticos regionales.

Muchos grupos han desarrollado modelos basados en datos patológicos que pueden predecir el riesgo para metástasis de ganglios linfáticos, para decidir cuando un paciente debe de ser sometido a linfadenectomía estadificadora (incluyendo técnica laparoscópica) ó ser considerado para irradiación pélvica ganglionar linfática.

En un estudio de Pisansky et al, de una revisión de 2,439 pacientes tratados con prostatectomía radical reportó que pacientes con tumor T1a-c, tuvo el 2.6% de involucro ganglionar pélvico; tumores T2a, de 3.3%; tumores T2b,c del 10.8% y los pacientes con estadio T3 hasta el 25% de involucro ganglionar pélvico.<sup>66</sup>

Bluestein et al, probaron en un modelo de análisis multivariado de regresión logística en 1,632 pacientes bajo linfadenectomía pélvica para la estadificación del cáncer de próstata en la Clínica Mayo. Utilizando este modelo, determinaron que el 29% de los pacientes con tumores clínicos T1a a

T2c pudieron haber evitado la linfadenectomía pélvica, ya que solo encontraron un 3% de metástasis ganglionar.<sup>8</sup>

En conclusión la incidencia de ganglios positivos se incrementa significativamente (hasta el 24%) en pacientes con niveles de APE >20ng/mL, esos resultados son similares a los reportados en pacientes tratados con prostatectomía radical.

En un análisis de 2,144 pacientes tratados en dos instituciones, Ress et al, encontraron que solo el 2.2% de 1,390 pacientes con un examen rectal negativo y cualquier nivel de APE menor a 5ng/mL, suma de Gleason de 5 o menor ó bien una combinación de APE menor de 25ng/mL y suma de Gleason menor de 7.<sup>70</sup>

Roach sugirió una fórmula basada en las características patológicas en espécimen de prostatectomías para estimar la incidencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, quedando de la siguiente forma:

$$\text{Ganglios Positivos} = \frac{2}{3} \text{ APE} + (\text{Suma de Gleason} - 6) \times 10$$

Los ganglios periprostaticos y los obturadores son los primeros comprometidos, seguidos de los ganglios iliacos internos, hipogástricos, iliacos comunes y finalmente ganglios periaorticos.<sup>64</sup>

Grupo de ganglios linfáticos	Numero de pacientes bajo biopsia	Pacientes con tumor	Porcentaje de Opacificación
Paraaorticos	74	3 (18%)	93
Iliacos comunes	76	13 (17%)	95
Iliacos externos	74	16 (22%)	94
Iliacos internos	63	16 (24%)	87
Obturadores	51	16 (31%)	94

Aproximadamente el 7% de los pacientes tienen compromiso de los ganglios presacros y preciaáticos (incluyendo el grupo promontorial y el

hemorroidal medio) sin evidencia de metástasis en los ganglios de la iliaca externa ó hipogástricos.

El pronostico se encuentra estrechamente relacionado a la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos, los pacientes con ganglios pélvicos positivos tienen una significativa mayor probabilidad (>85% a 10 años) para el desarrollo de metástasis que los que tienen ganglios negativos (<20%).

No obstante la metástasis única a un ganglio no es un signo pronostico desfavorable. En un estudio de Chen et al; de 322 pacientes con ganglios linfáticos positivos después de prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral fueron seguidos con una media de tiempo de 6 años, los pacientes quienes tuvieron múltiples ganglios positivos tuvieron un riesgo aumentado de muerte por la enfermedad, siendo los pacientes con un ganglio positivo los que tuvieron un mejor pronostico después de la prostatectomía radical e inmediatamente terapia hormonal adyuvante.<sup>13</sup>

En general los pacientes con metástasis a un solo ganglio linfático tienen una tasa de sobrevivida (TSV) a 5 años del 60% al 80%, a diferencia de los que presentan metástasis múltiples ganglionares con TSV a 5 años del 20% al 54%.

Las metástasis a los ganglios paraaorticos son vistas del 5% al 25% de los pacientes, dependiendo del estadio del tumor y la diferenciación histopatológica.

La extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos no regionales es clasificada como M2 según la American Joint Committee on Cancer 2003 (AJCC) y la Internacional Union Against Cancer (UICC).

## **Histopatologia**

El adenocarcinoma se origina de las glándulas acinares periféricas, este es el tumor más común en la próstata. Su gradación es: bien diferenciado,

moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado, estas características son de acuerdo al contenido nuclear, número de núcleos, pleomorfismo, formación glandular e invasión del estroma.

Otros tipos menos comunes incluyen:

*Carcinoma periuretral ductal:* Usualmente consiste en un tipo de células transicionales de carcinoma que también puede ser mixta de células transicionales y glandulares.

*Adenocarcinoma Ductal:* Se origina raramente de los ductos mayores, esos tumores son usualmente papilares, están compuestos de una alta columna de células con citoplasma eosinofílico. Su biología tumoral es agresiva con invasión estromal prostática y al cuello de la vejiga, con metástasis tempranas a ganglios linfáticos, hueso y pulmones. Es moderadamente respondedor al tratamiento hormonal y son muy radiosensibles, el tratamiento de elección es la prostatectomía radical.

*Tumores Neuroendocrinos:* estos son una variante rara de tumores malignos compuestos de células parecidas al carcinoide y pequeñas; las sustancias neuroendocrinas observadas en esos tumores incluyen serotonina, enolasa neuroespecífica, cromogranina y calcitonina.

*Carcinoma sarcomatoide:* Es un tumor raro, difícil de distinguir del sarcoma verdadero. Este coexiste de adenocarcinoma de próstata con componente sarcomatoide que tienen células espinosas con un gran pleomorfismo y núcleo hiper cromático.

Otros tipos menos comunes incluyen: Tumores endometrioides, carcinoma adenoideo quístico, sarcomas, carcinosarcomas y linfomas primario de la próstata.

Para la AJCC 6ta ed.2002 la clasificación aplica para Adenocarcinomas y Carcinomas de células escamosas, pero no para sarcomas ó carcinoma de células transicionales de la próstata.

Los adjetivos utilizados para describir los adenocarcinomas pueden incluir mucinoso, células pequeñas, papilar, ductal y neuroendocrino. El carcinoma de células transicionales de la próstata es clasificado como tumor uretral.

Así mismo la AJCC 6th ed. solo valida para la suma de Gleason bien diferenciado y moderadamente diferenciado, no valida el termino pobremente diferenciado.<sup>28</sup>

## **Estadificación**

El sistema de estadificación que se emplea es el de la AJCC/UICC 2003, la cual actualiza la del 2002, reemplaza a la de 1997, que a su vez reemplazo a la de 1992 incluyendo el sistema de clasificación de Whitmore-Jewett.<sup>64</sup> Apendice II.

## **Factores pronosticos<sup>52</sup>**

Estos se dividen en los relacionados al paciente y en los relacionados al tumor.

### **Relacionados al Paciente**

Estadio Clínico: Es el determinante de la *sobrevida*.

Afección Ganglionar linfática: Determinante de la *Recurrencia*.

### **Relacionados con el Tumor**

#### **Ganglios linfáticos positivos:**

- Micrometastasis (<5mm) hay Mejor intervalo Libre de Enfermedad.

#### **Grado tumoral: SV a 10 años**

- Grado 1 (64%),
- Grado 2-3 (45%) y

- Grado 4 (19%), se correlaciona con enfermedad metastasica.

### **Nivel del APE**

- Pretratamiento determina: Falla y SV.
- Elevación post PR indica: persistencia.
- > 20 ng/ml tiene 89% de recurrencia a 6 años.

### **Contenido de ADN**

- Diploides: mejor pronostico.
- Tetra y aneuploides: peor pronostico.

## **GRUPOS DE RIESGO PRONOSTICOS**

### **La estatificación adaptada al riesgo**

El desarrollo de las tablas de Partin en 1993 han sido utilizadas en una nueva era de combinar el estadio clínico, la suma de Gleason y los niveles sericos del APE, para predecir el estadiaje patológico después de prostatectomia radical.<sup>58</sup>

Recientemente fueron modificadas por D'Amico para agrupar por categorías de riesgo, estas dividen a los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) de micrometastasis ocultas y recurrencia después del tratamiento local, estas se utilizan actualmente para elegir la modalidad de tratamiento y las estrategias multidisciplinarias.<sup>19</sup>

### **Estratificación de Riesgo para cancer de Próstata**

<b>RIESGO BAJO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APE al diagnostico &lt; 10ng/mL</li> <li>• Suma de Gleason &lt;6</li> <li>• Tumor clínico T1c ó T2a</li> </ul>
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APE al diagnostico &gt;10 pero &lt;20 ng/mL</li> <li>• Suma de Gleason=7</li> <li>• Tumor clínico T2b</li> </ul>

---

**RIESGO ALTO**

- APE al diagnostico >20 ng/mL
  - Suma de Gleason >8
  - Tumor clínico T2c/T3
-



## MODALIDADES DEL TRATAMIENTO

De acuerdo al grupo de riesgo se ha propuesto el tratamiento.

TABLA 3.- OPCIONES DE TRATAMIENTO ESTANDAR DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE GRUPO DE RIESGO.<sup>56, 64</sup>

Grupo de Riesgo	Opción de tratamiento	Comentario
<b>Riesgo Bajo</b>	-Prostatectomía Radical (PR).	• Debe de considerarse para pacientes <70 años sin comorbilidad médica significativa.
	-Radioterapia Externa (RT).	• La dosis escalación no ha sido establecida como de rutina en este grupo. • La terapia hormonal debe ser considerada para reducción del volumen solo en casos seleccionados.
	-Braquiterapia (BQT).	• Ideal para pacientes con tamaño de próstata <50gr y mínima sintomatología urinaria obstructiva. La hormonoterapia debe considerarse para reducción del volumen en casos seleccionados.
<b>Riesgo Intermedio</b>	-Prostatectomía radical. -RT dosis altas. -Braquiterapia única. -RT+BQT.	• Para pacientes seleccionados con enfermedad de bajo volumen.
<b>Riesgo Alto</b>	-RT externa dosis altas+hormonoterapia. -RT externa +BQT +hormonoterapia.	• Terapia hormonal neoadyuvante/adyuvante para tumores clínicos T3 y suma de Gleason alto (8-10)

### RIESGO BAJO

Las opciones de tratamiento están basadas en los cálculos de esperanza de vida. En los pacientes cuya edad o comorbilidad indican una esperanza de vida menor de 10 años, el manejo expectante o RT (utilizando RT conformada 3 dimensiones o braquiterapia) son estrategias aceptables.

Si la esperanza de vida del paciente es de 10 años o mayor, las recomendaciones de tratamiento son las mismas, incluyendo una tercera opción de tratamiento que consiste en prostatectomía radical con o sin linfadenectomía pélvica.

Un estudio reciente de Johansson evaluó la historia natural a largo plazo de cancer de próstata de etapa temprana no tratado en 223 pacientes durante 21 años de seguimiento, encontró que la mayoría de los cánceres de próstata diagnosticados en una etapa temprana tienen un ciclo indolente; sin embargo la progresión tumoral local y la enfermedad metastásica agresiva puede desarrollarse a largo plazo. La tasa de mortalidad fue significativamente más alta (aproximadamente 6 veces más) después de 15 años de seguimiento al compararla con los primeros 5 años. Sus hallazgos apoyan el tratamiento temprano radical, especialmente entre pacientes con una esperanza de vida aproximada de más de 15 años.<sup>42</sup>

El manejo expectante (también llamado tratamiento diferido) implica el monitoreo activo de la evolución de la enfermedad con la expectativa de intervenir si el cáncer progresa o los síntomas se vuelven inminentes.<sup>59</sup>

Se están llevando a cabo estudios para desarrollar indicadores para decidir cuando comenzar el tratamiento con intención curativa después de elegir manejo expectante. Se han utilizado indicadores basados en APE, progresión histológica, o progresión clínica.<sup>12, 15, 80</sup>

La prostatectomía radical debe reservarse para los pacientes cuya esperanza de vida sea de 10 años o más por la posible morbilidad preoperatoria. Esto concuerda con la información que muestra que menos del 20% de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo tienen muerte específica por cáncer antes de 10 años.<sup>4</sup> Además aunque 40% de hombres mayores de 50 años albergan cáncer de próstata, solo 1 de 4 lo presentan clínicamente, y solo 1 de 14 morirá por cáncer específico de próstata. Por lo tanto el manejo expectante es una opción aceptable de tratamiento para hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo y esperanza de vida de menos de 10 años.

Aunque los estudios de resultados clínicos quirúrgicos generalmente tienen periodos de seguimiento más largos, con supervivencia a largo plazo, existe consenso entre los integrantes del NCCN en que la radioterapia moderna y las

series quirúrgicas muestran una similar sobrevida sin progresión en pacientes de bajo riesgo tratados con prostatectomía radical o RT.

## **RIESGO INTERMEDIO**

Para estos pacientes con una esperanza de vida menor de 10 años, el manejo expectante sigue siendo una opción razonable. La evidencia que apoya el manejo expectante incluye estudios de cohorte basados en la población que muestran solo una mortalidad del 24% después de 10 años.<sup>5</sup>

De manera similar Jhoansson et al observaron que solo el 13% de los hombres desarrollaron metástasis 15 años después del diagnóstico y solo 11% había muerto por cáncer prostático.<sup>41</sup>

Otras opciones de tratamiento incluyen radioterapia externa conformada con o sin braquiterapia ó prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica (a menos que el pronóstico de probabilidad de metástasis ganglionares linfáticas sea < 3%).

Para pacientes con una sobrevida esperada de 10 años o más, el manejo expectante no debe de ser considerado como una alternativa razonable al tratamiento activo en aquellos con tumor de riesgo alto o intermedio localizados clínicamente (categoría 1, en la guías del NCCN).

Se debe de ofrecer a los pacientes 1. Prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica o 2. RT externa con o sin braquiterapia. Existe evidencia categoría 1 de apoyar la prostatectomía radical en lugar de manejo expectante, no se recomienda la braquiterapia sola para este grupo de pacientes. Los análisis de estratificación de riesgo muestran que la braquiterapia sola es inferior a RT o cirugía radical medida por la sobrevida sin falla bioquímica para pacientes que mostraron un Gleason 4 o 5 y APE>10ng/ml.<sup>18</sup>

## **RIESGO ALTO**

El panel del NCCN categoriza a los hombres con cancer de próstata clínicamente localizado etapa T3a, ó suma de Gleason 8 a 10 ó nivel de APE mayor a 20 ng/ml, como pacientes de alto riesgo de recurrencia después de terapia definitiva. Se debe de tomar en cuenta que los pacientes con factores adversos múltiples pueden desplazarse a una nueva categoría de muy alto riesgo. Se recomienda terapia hormonal (con ablación androgenica) más RT externa (Categoría 1). Esta opción de tratamiento esta apoyada por resultados del EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) como lo reporta Bolla et al.<sup>10</sup>

La prostatectomia radical con lifadenectomia pélvica queda como opción para pacientes seleccionados con tumor de bajo volumen y sin fijación a órganos adyacentes. Para los pacientes con suma de Gleason de 8 o mayor, la sobrevida sin progresión es de 28% a 36% después de prostatectomia radical.<sup>47</sup>

## MARCO CONCEPTUAL

En las últimas décadas en el ámbito de la radioterapia, han emergido dos conceptos encaminados a mejorar el control local y la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata localizado, fundamentalmente la intensificación de dosis de radiación con nueva tecnología de radioterapia conformacional tridimensional y el tratamiento combinado con hormonoterapia.

Los resultados de múltiples estudios mono y multi institucionales de escalada de dosis con RT3D han demostrado de forma consistente una mejoría en el control bioquímico y control local cuando se elevan las dosis de radiación.<sup>25, 32, 68, 81, 83, 84.</sup>

En la actualidad existe abundante evidencia científica publicada, que sostiene el uso combinado de RT y hormonoterapia para el grupo de alto riesgo.<sup>9, 35, 48, 49, 65</sup>

### **Seguridad de la escalación de la dosis**

La RT 3D conformacional ofrece ventajas terapéuticas en el manejo del cáncer de próstata. Muchas series han demostrado una reducción en la toxicidad del tejido normal, tanto aguda como tardía con el uso de RT3D. El RTOG 94-06 ha demostrado que las dosis altas acumuladas de RT pueden ser dadas con bajo riesgo de efectos tardíos comparados a los controles históricos.<sup>54</sup>

Resultados preliminares de niveles de dosis (especificado como una dosis mínima al tumor) de 68.4 Gy y 73.8 Gy han sido ya publicados. La toxicidad aguda fue baja con un 53-54% de pacientes tratados únicamente a la próstata tuvieron toxicidad grado 1 o simplemente no tuvieron. 62% de los pacientes tratados a la próstata y vesículas seminales seguidos de un boost a la próstata no tuvieron toxicidad o fue grado 1 en cualquier nivel de dosis. Pocos pacientes (0-3%) tuvieron toxicidad vesical o intestinal grado 3 y de ellos ninguno fue visto con toxicidad mayor. La toxicidad tardía, el objetivo primario del RTOG 94-

06 fue muy baja en todos los grupos de pacientes. La mayoría (81-85%) no tuvieron toxicidad o fue a lo mucho toxicidad tardía grado 1. únicamente se registro en un paciente una toxicidad vesical tardía grado 3 tratado a 73.8 Gy. No se observo ninguna toxicidad tardía grado 4 o grado 5, comparado con los controles históricos del RTOG (estudios 75-06, 77-06) a 68.4 Gy, ningún grado 3 o mayor tardío fue observado cuando necesariamente 15 eran esperados ( $p < 0.05$ ). A 73.8 Gy hubo solo una toxicidad grado 3, cuando se esperaba necesariamente 25 ( $p < 0.0005$ ).<sup>54</sup>

Estos datos fueron actualizados en un seguimiento futuro e incluyo pacientes con T3 quienes recibieron las dosis a la próstata y a las vesiculas seminales. Los resultados favorables de la baja toxicidad persistieron en un primer análisis, los pacientes tratados en el siguiente nivel de dosis 79.2 Gy fueron analizados y reportados en el 2001.<sup>73</sup>

Con una media de seguimiento de 27.6 meses, solo 3 (1.8%) de los pacientes experimentaron toxicidad tardía grado 3, de los cuales 2 casos fueron relacionados a toxicidad vesical (cistitis con coágulos hemáticos) y un caso relacionado a recto (proctitis con hemorragia rectal).

Los estudios de dosis escalación del Fox Chase Cancer Center (FCCC) y del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) han demostrado la habilidad para administrar altas dosis de RT Externa guiada por imagen con aceptable toxicidad.

Zelefsky reporto la toxicidad de la escalación de dosis en la serie del MSKCC. En este estudio el volumen blanco planeado (PTV) incluyo la próstata y las vesiculas seminales en todos los pacientes.<sup>84</sup>

Para los pacientes tratados a 81 Gy con RT3D conformacional, se dio un boost por separado a partir de los 72Gy, con una protección central a la pared rectal anterior en todos los campos. La inhomogeneidad de la dosis dentro del PTV tuvo una variación de 4% a 7%. Se utilizaron los histogramas de dosis

volumen para medir que no más del 30% de la pared rectal y no más del 50% de la vejiga recibieran las dosis máximas de 75.6 Gy. Con IMRT, la parte del PTV que pasaba por el recto se limitó al 88% de la dosis prescrita y la parte que pasaba por la vejiga se limitó en más del 98% de la prescripción. Este método de prescripción es contrastante con lo reportado por el RTOG en el cual únicamente pacientes con T3 recibieron la dosis total a las vesículas seminales. La mayoría de los pacientes del RTOG 94-06 no fueron tratados a las vesículas seminales o tuvieron una reducción del volumen tratado después de 55.8 Gy.

En la serie del MSKCC, la probabilidad actuarial a 5 años de desarrollar toxicidad gastrointestinal tardía grado 2 fue del 11% y grado 3 del 0.75%. Una dosis prescrita excedente a 75.6 Gy, historia de diabetes mellitas y la presencia de síntomas gastrointestinales durante el tratamiento fueron todos asociados con riesgo mayor de toxicidad gastrointestinal tardía igual o mayor a grado 2.

La probabilidad actuarial a 5 años de desarrollar toxicidad genitourinaria grado 2 o 3 fue del 10% y del 3% respectivamente. Para la toxicidad gastrointestinal la dosis mayores de 75.6 Gy y la presencia de toxicidad genitourinaria aguda fueron predictores independientes de toxicidad tardía GU grado 2 o mayor. Se concluyó que la escalación de dosis a 75.6 Gy debe ser dada con IMRT con la finalidad de evitar una toxicidad grado 2 o mayor.

Lee et al, en el FCCC describieron un incremento en el sangrado rectal en el estudio de escalación de dosis, cuando las dosis al isocentro excedían 76 Gy, el riesgo relativo de sangrado rectal fue de 2.<sup>50,76</sup>

## **Respuesta a la dosis**

Datos retrospectivos de series de instituciones únicas y los análisis de los patrones de cuidado sugieren que el cáncer de próstata es una neoplasia

de respuesta a la dosis: Las dosis altas de radiación administradas al tumor confieren un control tumoral local.<sup>46</sup>

El control local es el punto final crítico en el manejo de los pacientes con cancer de próstata. Se conoce que las dosis altas de radiación incrementan el control del cancer en pacientes con adenocarcinoma de la próstata.<sup>34, 63</sup>

Desafortunadamente las altas dosis sin una planeación de tratamiento con radioterapia conformacional tienen altas tasas de complicaciones.<sup>77</sup>

El RTOG ha demostrado que las dosis altas de radioterapia pueden ser seguras cuando se administra RT3D.<sup>33, 75</sup>

Los estudios de fase II de escalación de dosis del FCCC y del MSKCC reportaron que las altas dosis de RT mejoraban la tasa libre de enfermedad bioquímica en el cancer de próstata localizado.<sup>34, 84</sup>

Pollack en un estudio aleatorizado los pacientes recibieron 78 Gy en los puntos de referencia del ICRU dentro de la glándula, ellos tuvieron una mejor SVLFB (79%) que los pacientes que recibieron 70Gy (69%),  $p=0.058$ .<sup>67</sup> Los pacientes que tuvieron un APE >10 ng/ml mostraron una gran mejoría libre de falla bioquímica con una SVLFB del 75% a 78 Gy Vs 48% de los que recibieron 70 Gy,  $p=0.011$ . Los pacientes en este grupo de riesgo demostraron una reducción de la incidencia de metástasis a distancia (98% libre de metástasis) después de recibir 78 Gy comparado a los pacientes que recibieron 70 Gy (87% libre de metástasis),  $p=0.054$ . Esta evidencia proporciona un soporte de la hipótesis de Fuk's que menciona que la terapia local inadecuada hacia el tumor permitirá ser una fuente de enfermedad metastasica.<sup>26</sup>

<b>Grupos de Riesgo</b>	<b>Características</b>	<b>Tratamiento Sugerido</b>
<b>Riesgo Alto</b>	T1-T2	a) Prostatectomía Radical
<b>Riesgo Bajo</b>	APE <10 ng/ml	b) BQT Radical



	Gleason <6	c) RT 3D Radical
<b>Riesgo Intermedio</b>	T1-T2 APE 10-20ng/ml Gleason 7	a) RT 3D Radical + BAT corto tiempo b) RT 3D+ BQT + BAT
<b>Riesgo Alto</b>	Cualquier T APE >20 ng/ml Gleason 8-10	a) RT 3D Dosis Escalada + BAT

## JUSTIFICACION

El cancer de próstata representa la primera causa de muerte por cancer en los hombres del país.

La mayor parte de ellos se presentan en etapa clínica localmente avanzada.

La radioterapia externa combinada con terapia hormonal representa la elección del tratamiento para esta enfermedad en etapas clínicas localmente avanzadas y en grupos de alto riesgo para la recurrencia.

La escalación de dosis se ha probado en múltiples estudios internacionales y se ha reportado que proporciona un mejor control de la enfermedad, con evidencia clínica y confirmación histopatológica.

Tradicionalmente en los centros oncológicos de alta especialidad en el país las dosis estándar se ha situado entre 60Gy a 64 Gy, principalmente debido a la limitación que conlleva una simulación en 2D y el tratamiento en equipos de cobalto, con lo cual no es posible establecer una exactitud de dosis a la próstata ni a los órganos de riesgo, teniendo una alta incidencia de complicaciones tanto agudas como tardías, de grados diversos generalmente toxicidad tardía 3 y 4, tanto a nivel rectal como vesical, teniendo como resultados un mal control tumoral con progresión de la enfermedad y una deficiente calidad de vida derivada de la toxicidad resultante.

La trascendencia de este estudio de cohorte radica en establecer una escalación de dosis a 64.8Gy, 70Gy y 72 Gy y comparar el beneficio en cuanto al control libre de falla bioquímica así como el conocimiento de la dosis exacta prescrita al isocentro del tumor, controlando la dosis indeseada a los órganos de riesgo, específicamente vejiga y recto.

La comparación de los 3 niveles de escalación de dosis permitirá establecer si existe una relación dosimétrica con la toxicidad aguda y tardía, lo que hasta antes de la RT3D no era posible definir con precisión.

Si bien existen muchas series grandes a nivel internacional acerca del beneficio de la escalación de dosis en el cancer de próstata localmente avanzado en grupos de alto riesgo más el empleo de hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a la radioterapia, no hay reportes en la literatura nacional, por lo que desconocemos el verdadero control del cancer de próstata en este grupo de pacientes así como la toxicidad tardía resultante.

Este estudio tiene como objetivo principal contestar estas preguntas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Conocer si existe un beneficio en proporcionar escalación de dosis de 64.8 Gy a 70 y 72 Gy en el control libre de recaída bioquímica.
- Conocer si existe menor toxicidad aguda y tardía de los órganos de riesgo al utilizar radioterapia conformada 3D en el cancer de próstata localmente avanzado.

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

Conocer en esta cohorte el beneficio de la escalación de dosis con radioterapia conformada 3D en tres niveles de dosis de 64.8Gy, 70 Gy y 72 Gy, en un fraccionamiento convencional para el tratamiento del cancer de próstata localmente avanzado.

### **SECUNDARIO**

- a) Determinar el control libre de recaída bioquímica.
- b) Conocer la toxicidad aguda y tardía en órganos de riesgo en relación al tratamiento con radioterapia externa conformada 3D en los diferentes niveles de dosis escalada.
- c) Colectar datos de dosis/volumen proporcionados a los órganos de riesgo que determinen la tolerancia en relación al incremento de dosis de cada esquema de tratamiento.

## **VARIABLES**

### **DEPENDIENTES**

- a) Edad
- b) Suma de Gleason
- c) Nivel de APE al diagnostico
- d) Nivel del APE Preradioterapia
- e) Nivel del APE Posradioterapia
- f) Porcentaje estimado de invasión a vesículas seminales
- g) Porcentaje estimado de extensión extracapsular
- h) Porcentaje estimado de invasión ganglionar pélvica

### **INDEPENDIENTES**

- a) Dosis/volumen al PTV
- b) Dosis/volumen a la vejiga
- c) Dosis/volumen al recto
- d) Tiempo total del tratamiento con radioterapia
- e) Tiempo de neoadyuvancia del bloqueo hormonal

## **MATERIAL Y METODOS**

### **A) CRITERIOS DE INCLUSION**

- Diagnostico de cancer de próstata por estudio histopatológico.
- Tipo histopatológico de adenocarcinoma.
- Etapa clínica III (T3a y T3b) de la AJCC/UICC 2003
- Reporte de Gleason y APE inicial completos.
- ECOG 0-2.
- Consentimiento Informado.

### **B) CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Reporte histopatológico incompleto.
- Radiación previa a la pelvis.
- Sonda vesical suprapubica o uretrovesical permanente
- Enfermedad metastasica.
- ECOG 3-4.

### **C) CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Abandono del tratamiento por cualquier causa.
- Seguimiento incompleto antes de los 6 meses de haber concluido radioterapia.
- Toxicidad grado 5.

## DESIGNACION DEL ESTUDIO

Estudio de Cohorte, transversal.

### ***Pacientes***

Del 01 enero del 2005 al 30 junio del 2006, se incluyeron de forma prospectiva, 18 pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia transrectal, clasificados como etapas clínicas localmente avanzadas T3N0M0 según la clasificación de la AJCC/UICC 2003; a todos los pacientes se les realizó estudios de extensión que incluyó biometría hemática completa, pruebas de función hepática, telerradiografía de tórax y tomografía axial computada de abdomen y pelvis en 2 fases (simple y contrastada), así como gamagrama óseo, todos los estudios fueron negativos para enfermedad metastásica. Los pacientes incluidos deberían tener una escala funcional ECOG 0-2, así como nivel de APE inicial y suma de gleason completa, todos bajo firma de consentimiento informado. Todos los pacientes bajo bloqueo hormonal como mínimo de un mes. Se agruparon en riesgo alto de acuerdo a lo propuesto por D'Amico. Se estimó el riesgo de extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales e invasión de ganglios linfáticos regionales mediante las fórmulas de Roach.

### ***Hormonoterapia***

Todos los pacientes recibieron alguna forma de bloqueo hormonal de acuerdo a la preferencia del médico tratante y se asignaron a Doble bloqueo hormonal (análogos LHRH+antiandrógeno), Bloqueo con aLHRH, bloqueo androgénico solo, orquiectomía bilateral más bloqueo androgénico y solo orquiectomía bilateral. Con un tiempo mínimo de bloqueo hormonal de 1 mes.

### ***Planeación del tratamiento con radioterapia 3D***

Todos los pacientes fueron llevados a simulación virtual en tomógrafo simulador, en posición supina se obtuvieron cortes finos de 3mm de la pelvis (desde las crestas ilíacas hasta el perine); posteriormente mediante sistema de planeación Precise Plan ó Eclipse se determinó en forma sistemática:



1. órganos de riesgo vejiga y recto.
2. determinación de GTV (Próstata y vesículas seminales)
3. determinación de PTV (GTV + 5mm de margen posterior y 10 mm en las otras direcciones)
4. CTV (relevos ganglionares primarios y secundarios).

Fueron llevados a radioterapia conformada en 2 fases de tratamiento: Primer Fase incluyo cadenas ganglionares de relevos primarios y secundarios que incluyeron, ganglios obturadores, hipogástricos, sacros, e iliacos internos y externos. Prescripción de dosis de 45Gy en 25 Fx, a un fraccionamiento convencional.

La Segunda Fase incluyo solo el PTV, considerandose a la próstata y a las vesículas seminales ya que se determino por formulas de Roach un compromiso alto >15%, en este punto se dio la variación en la prescripción de acuerdo a los 3 niveles de escalación, nivel I= 1980 cGy en 11 Fx para una dosis total de 64.8 Gy; Nivel II=20Gy en 10Fx para dosis total de 70Gy; Nivel III= 27Gy en 15Fx para dosis total de 72Gy.

En todos los planes de tratamiento se determino el histograma de dosis-volumen valorando que se ajustaran a lo prescrito al PTV y a las dosis de tolerancia de los órganos críticos de acuerdo a lo propuesto por el ICRU 62. Se eligió la curva de isodosis del 90%, y se admitió únicamente gradientes menores de 5.

### ***Desarrollo del tratamiento con radioterapia conformada 3D***

El tratamiento se proporcionó en uno de los dos aceleradores lineales de megavoltaje con los que cuenta el servicio, utilizando fotones con rayos X; en aquellos pacientes en quienes se realizo planeación virtual en sistema *precise plan* el tratamiento se proporciono en un LINAC Elekta y cuando se realizó en sistema *ECLIPSE* se asignaron a un LINAC Varian EX.

## **Colocación**

Los pacientes fueron tratados en decúbito supino, con los brazos por arriba de la cabeza, la alineación correspondió a los tatuajes laterales y anteriores con ayuda de rayos láser, posteriormente se obtuvo una imagen en tiempo real bajo el sistema *portavision*, esta determinación se realizó al inicio de cada fase de tratamiento para una correcta ubicación de los campos de tratamiento.

## **Tratamiento**

Fueron llevados a radioterapia conformada en 2 fases de tratamiento; primer fase incluyó cadenas ganglionares de relevos primarios y secundarios que incluyeron: ganglios obturadores, hipogástricos, sacros, e iliacos internos y externos. Prescripción de dosis de 45Gy en 25 Fx, a un fraccionamiento convencional.

La Segunda Fase incluyó solo el PTV, considerándose a la próstata y a las vesículas seminales ya que se determinó por fórmulas de Roach un compromiso alto >15%, en este punto se dio la variación en la prescripción de acuerdo a los 3 niveles de escalación, nivel I= 1980 cGy en 11 Fx para una dosis total de 64.8 Gy; Nivel II=20Gy en 10Fx para dosis total de 70Gy; Nivel III= 27Gy en 15Fx para dosis total de 72Gy.

En todos los planes de tratamiento se determinó un histograma de dosis/volumen valorando que se ajustaran a lo prescrito al PTV y a las dosis de tolerancia de los órganos críticos de acuerdo a lo propuesto por el ICRU 62<sup>37</sup>. Se eligió la curva de isodosis del 90%.

En la primer fase de tratamiento se cubrieron regiones ganglionares con un arreglo de 4 campos (anterior, posterior, lateral derecho y lateral izquierdo) para lograr una mejor distribución de la dosis.

En la segunda fase se utilizaron de 5 a 7 campos, incluyéndose en 2 pacientes solo 1 arco con técnica rotacional. Las energías empleadas fueron de 10 y 18 MV.

## **Seguimiento**

Todos los pacientes recibieron consulta por el oncólogo radioterapeuta tratante cada 5 a 7 fraccionamientos durante el tratamiento para determinar y registrar los datos de toxicidad, con especial atención en los signos y síntomas intestinales como dolor abdominal, irritación rectal, diarrea, urgencia rectal, proctitis, hematoquezia o rectorragia; así como genitourinarios que incluían frecuencia o urgencia urinaria, disuria, hematuria, infección del tracto urinario e incontinencia urinaria. También se determinó el estado de la piel en los campos de irradiación. La irritación vesical fue tratada mayormente con fenazopiridina, el espasmo rectal o vesical fue tratado con anticolinérgicos. Para la diarrea se ministró difenoxilato o loperamida.

## **Escala y Criterio de Toxicidad Aguda y Crónica**

Se estableció de acuerdo al reporte del RTOG 9406<sup>55</sup> determinado para toxicidad aguda y tardía relacionada a la radioterapia conformada 3D cuando se utiliza el protocolo de escalación de dosis.

Se tomó como **toxicidad aguda un tiempo <120 días** desde el inicio de la RT y como **toxicidad tardía la presentada a un tiempo >120 días**.

## **Estadísticas**

Se emplearon medidas de tendencia central (media, moda y mediana) para los valores absolutos, así como gráficas de correlación lineal y criterios de toxicidad de acuerdo al RTOG 9406.

## RESULTADOS

Del periodo del 01 enero del 2005 al 30 julio del 2006, se incluyeron 18 pacientes con cancer de próstata localmente avanzados. La media de edad fue de 70.6 años (rango 56-88 años). El seguimiento tuvo una media 158 días (rango 142-174 días). El estado funcional medido por ECOG fue de 0 en el 89% y ECOG de 1 en el 11%.

La suma de Gleason de 5 se observo en el 27%, Gleason de 6 en el 5.5%, Gleason de 7 en el 39%, Gleason de 8 en el 22% y Gleason de 9 en el 5.5%. El nivel del APE al diagnostico menor de 10 ng/ml correspondió al 17% de los pacientes; niveles entre 10 a 20ng/ml en el 50% y >20 ng/ml en el 33%. El riesgo de EEC menor al 15% fue visto en el 17%; > del 15% en el 84%; El riesgo de IVS <15% fue visto en el 33% y >15% en el 67%; El riesgo de invasión ganglionar pélvica < del 15% se estimo en el 67% de los pacientes y >15% en el 33% de toda la población.

El 100% de los pacientes recibieron hormonoterapia de los cuales el 33% recibió doble bloqueo hormonal con aLHRH+AAD, 17% recibió solo aLHRH; 39% solo ADD; 5.5% orquiectomia bilateral y 5.5% orquiectomia bilateral más ADD.

La media del tiempo de neoadyuvancia hormonal en el nivel I fue de 2.8 meses (rangos 1-8 meses); en el nivel II tuvo una media de 2.6 meses (rango 1-5 meses), y en el nivel III la media fue de 4.5 meses (rango 1 a 15 meses).

Al momento del corte los pacientes aun se encontraban con la terapia hormonal con la que iniciaron el tratamiento. **Tabla 1 y Tabla 2.**

**Tabla 1. Características de los pacientes al ingreso del estudio.**

n= 18	
-------	--

Edad	
< 60 <sup>a</sup>	3
60-70 <sup>a</sup>	4
> 70 <sup>a</sup>	11
ECOG	
0	16
1	2
Adenocarcinoma	18
EC AJCC/UICC 2003	
III (T3N0M0)	18
Suma de Gleason	
5	5
6	1
7	7
8	4
9	1
Nivel del APE inicial (ng/ml)	
< 10	4
10-20	8
>20	6
Grupo de Riesgo	
Bajo	0
Intermedio	0
Alto	18
Riesgo de EEC (%)	
< 15%	3
>15%	15
Riesgo de IVS (%)	
<15%	6
>15%	12
Riesgo de Invasión ganglionar (%)	
<15%	12
>15%	6

**ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EEC: Extensión extracapsular; IVS: Invasión de vesículas seminales.**

**Tabla 2. Características por niveles de escalación de dosis.**

<b>Características</b>	<b>Nivel I (64.8 Gy)</b>	<b>Nivel II (70Gy)</b>	<b>Nivel III (72Gy)</b>
n= 18	5	5	8
Edad			
< 60 <sup>a</sup>	1	1	1

60-70 <sup>a</sup>	2	2	0
>70 <sup>a</sup>	2	2	7
EC AJCC/UICC 2003			
III (T3N0M0)	5	5	8
Suma de Gleason			
(3+2) 5	1	2	2
(3+3) 6	1	0	0
(3+4) 7	3	2	2
(4+4) 8	0	1	3
(5+4) 9	0	0	1
Nivel de APE inicial (ng/ml)			
<10	0	2	1
10-20	2	2	5
>20	3	1	2
Grupo de Riesgo (D'Amico)			
Bajo	0	0	0
Intermedio	0	0	0
Alto	5	5	8
Riesgo de ECC (%)			
<15%	0	2	1
>15%	5	3	7
Riesgo de IVS (%)			
<15%	1	4	1
>15%	4	1	7
Riesgo de invasión ganglionar (%)			
<15%	2	4	6
>15%	3	1	2
Bloqueo Hormonal			
aLHRH+AAD	3	1	2
Solo aLHRH	0	1	2
Solo AAD	1	2	4
Orquiectomía bilateral	0	1	0
Orquiectomía bilateral+AAD	1	0	0

**aLHRH: análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante; AAD: Antiandrógeno.**

La media del tiempo total del tratamiento fue de 64 días (rango 52-84 días). La media de dosis al 100% de la vejiga en el nivel I fue de 37.6 Gy, nivel II de 42.2 Gy y nivel III de 29.8 Gy. La media de dosis al 100% del recto en el nivel I fue de 36.7 Gy, nivel II de 34 Gy y nivel III de 35.63 Gy. La media de dosis al 100% del PTV en el nivel I fue de 67 Gy, nivel II de 69.8 Gy y nivel III de 73.12 Gy. **Tabla 3.**

**Tabla 3. Histograma Dosis /Volumen en Vejiga, Recto y PTV de los 3 niveles de escalación de dosis.**

	Nivel I (64.8 Gy)	Nivel II (70Gy)	Nivel III (72 Gy)
Dosis a Vejiga (Gy)			

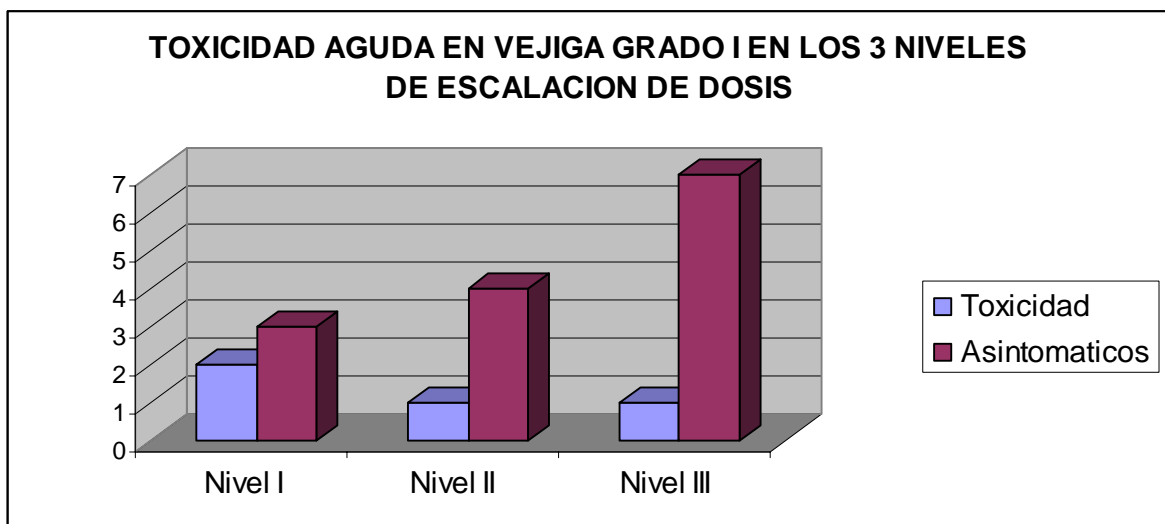
Media del 100%	37.6	42.2	29.8
mediana	36	42.5	35
rango	(24-48.5)	(35-50)	(25-45)
media del 60%	41.8	50.2	38.3
mediana	42.5	51.5	39
rango	(28-57)	(45-58)	(36-52)
Media del 30%	47.6	52.4	49.1
mediana	50.5	55.5	56.2
rango	(39-62)	(45-66)	(44-68.5)
<b>Dosis a Recto (Gy)</b>			
Media del 100%	36.7	34	35.63
mediana	40	35.5	35
rango	(24-56.5)	(25-46)	(25-45)
Media del 60%	46	44	44.25
mediana	47	41.5	40
rango	(34-60)	(28-55)	(30-50)
Media del 30%	50.8	51	53
mediana	53.5	53.5	53.5
rango	(45-62)	(46-61)	(44-63)
<b>Dosis al PTV (Gy)</b>			
Media del 100%	67.08	69.82	73.12
mediana	68.45	69.55	74.8
rango	(65-71.9)	(69.1-70)	(72-77.6)

La toxicidad aguda se encontró en el 80% del nivel I y del nivel II y del 75% en el nivel III, siendo exclusivamente grado 1 y 2; solo en 2 pacientes del nivel II y del nivel III tuvieron doble toxicidad con síntomas genitourinarios y rectales, ambos de grado 1. El principal órgano afectado fue la vejiga, seguida del recto y el intestino. No se registro morbilidad a piel o a otro sitio. **Tabla 4 y Graficas 1-5.**

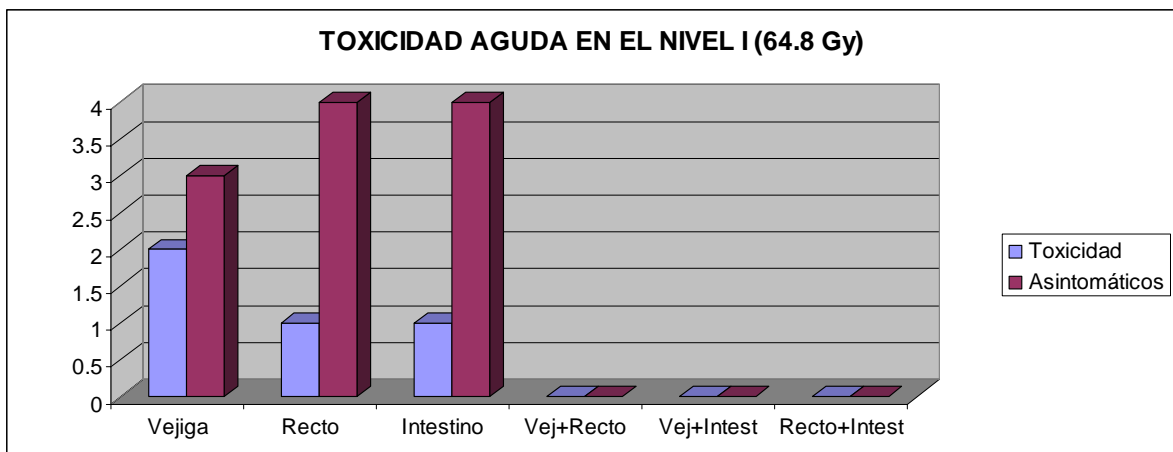
Tabla 4. TOXICIDAD <u>AGUDA</u> CRITERIOS RTOG 9406 en los 3 niveles de escalación de dosis															
	Nivel I (64.8Gy)					Nivel II (70Gy)					Nivel III (72 Gy)				
Grado	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<b>Vejiga</b>	2					1					1				
<b>Recto</b>	1										1				
<b>Intestino</b>	1					1					1				

Piel															
Vejiga+ Recto						2					2				
Vejiga+ Intestino															
Recto+ intestino											1				
(%)	80					80					75				

**Grafica 1.**

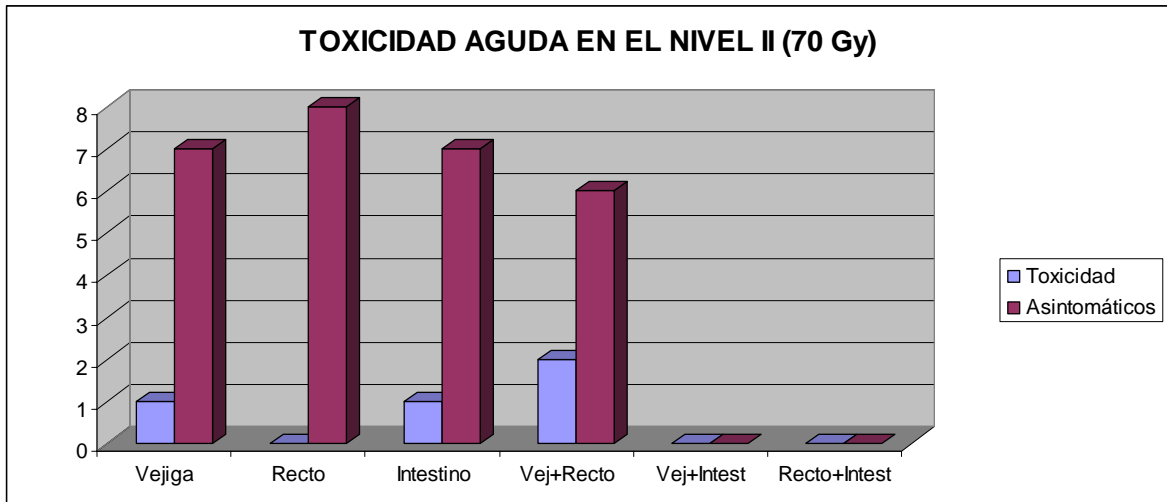


**Grafica 2.**

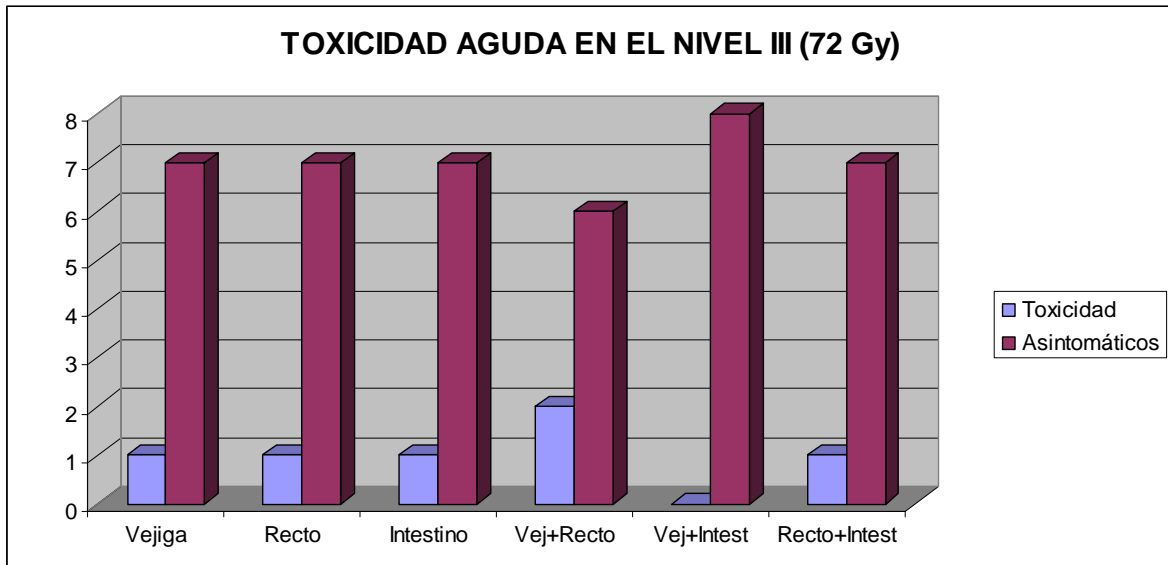




**Grafica 3.**



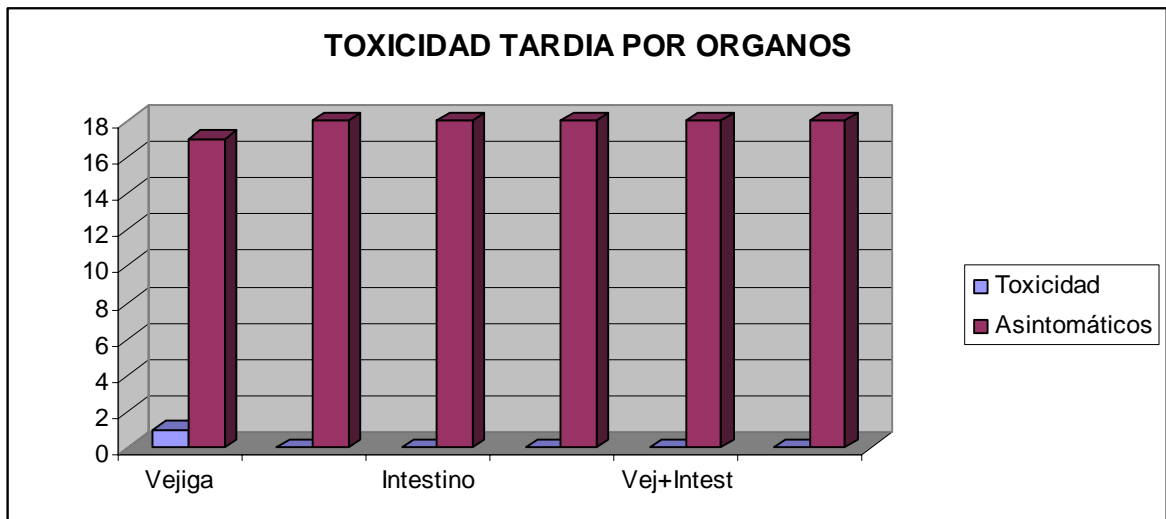
**Grafica 4.**



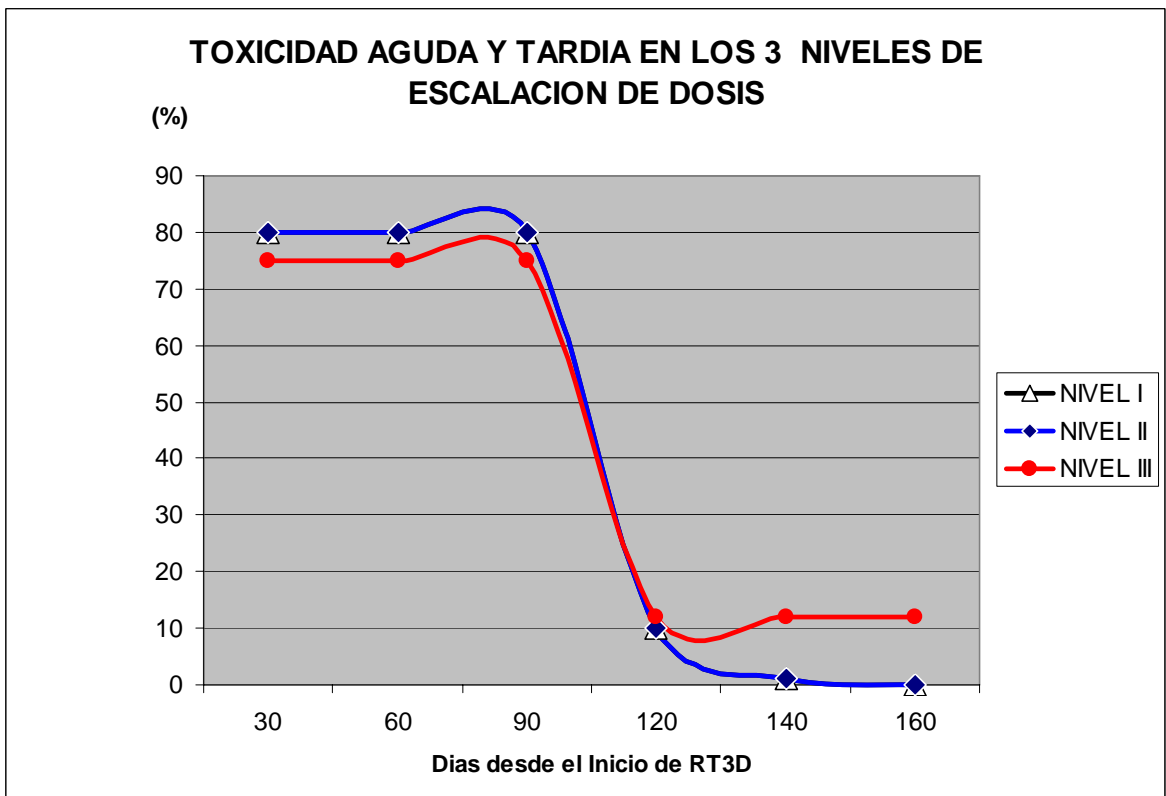
La toxicidad tardía ocurrió únicamente en un paciente del nivel III, siendo en vejiga grado I, lo cual corresponde al 12% de todos los pacientes tratados en los 3 niveles de escalación. Al momento del realizar el corte la media de seguimiento es de 158 días. **Tabla 5 y Grafica 5 y 6.**

Tabla 5. TOXICIDAD TARDIA CRITERIOS RTOG 9406 en los 3 niveles de escalación de dosis															
Grado	Nivel I (64.8Gy)					Nivel II (70Gy)					Nivel III (72 Gy)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Vejiga											1				
Recto															
Intestino															
Piel															
Vejiga+ Recto															
Vejiga+ Intestino															
Recto+ intestino															
(%)											12				

**GRAFICA 5.**



**GRAFICA 6.**



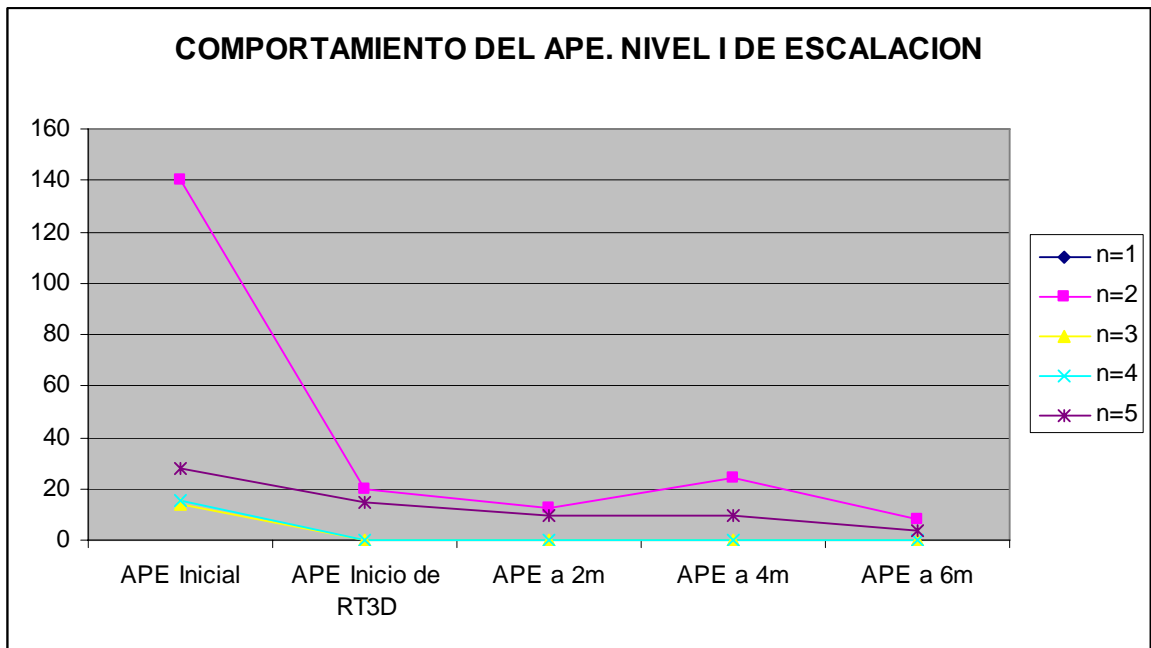
El nivel de APE al diagnostico en el nivel I tuvo una media de 50.18 ng/ml, en el nivel II media de 16 ng/ml y en el nivel III de 29.2 ng/ml. La determinación del APE entre los 100 a 120 dias posterior al inicio del tratamiento con RT 3D tuvo una media de 2.47 ng/ml en el nivel I; una media

de 0.344 ng/ml en el nivel II y de 0.13 ng/ml en el nivel III. **Tabla 8 y Grafica 7, 8 y 9.**

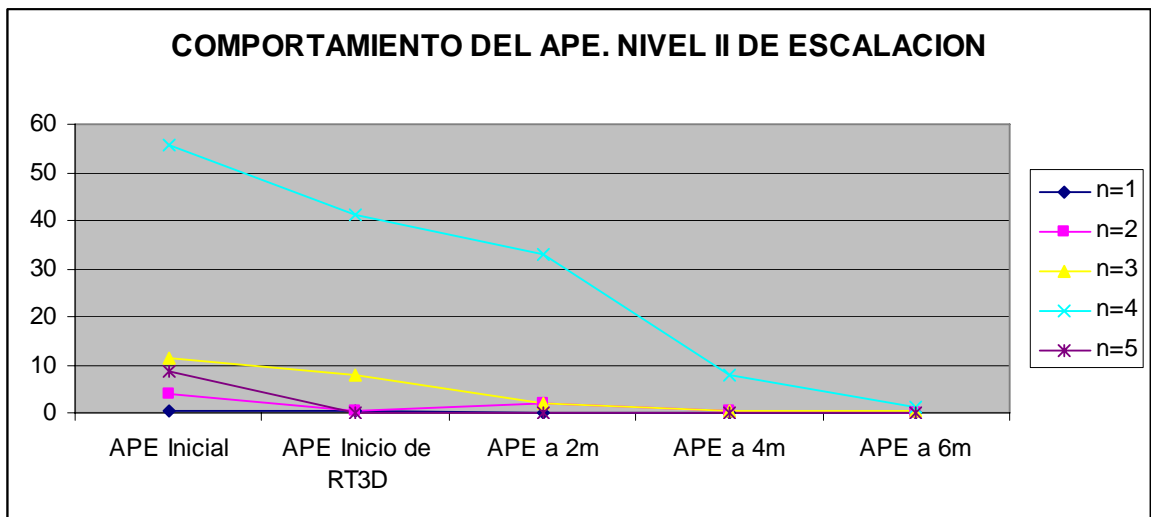
**Tabla 8. Evolución del APE (ng/ml)**

	APE Inicial	APE al Inicio de RT3D	Tiempo de adyuvancia hormonal (mes)	Neo-	APE a 2 meses de RT3D	APE a 4 meses de RT3D	APE a 6 meses de RT3D
<b>NIVEL I</b>	140	20	1		12.3	24.2	8.3
	14	0.13	8		0.1	0.05	0.05
	15.6	0.3	1		0.09	0.02	0.02
	28	15	2		9.77	9.5	4
	53.3	1.9	2		0.02	0.02	0.01
Media			2.8				
<b>NIVEL II</b>	0.2	0.2	5		0.1	0	0
	4	0.2	3		2.1	0.2	0.02
	11.29	8	1		2	0.5	0.5
	55.8	41	2		33	8	1.2
	8.8	0.04	2		0.04	0.02	0
Media			2.6				
<b>NIVEL III</b>	126	1.1	4		0.04	0	0
	19	0.8	7		0.21	0.07	0.07
	7.3	0.06	15		0.26	0.05	0.17
	14.1	7.79	2		0.13	0.59	0.39
	21.6	1.14	3		2.5	3.6	0.22
	17	12	1		4	1.5	0.2
	14.4	8	1		0.9	0.2	0
	14.5	0.7	3		0.07	0.07	0
Media			4.5				

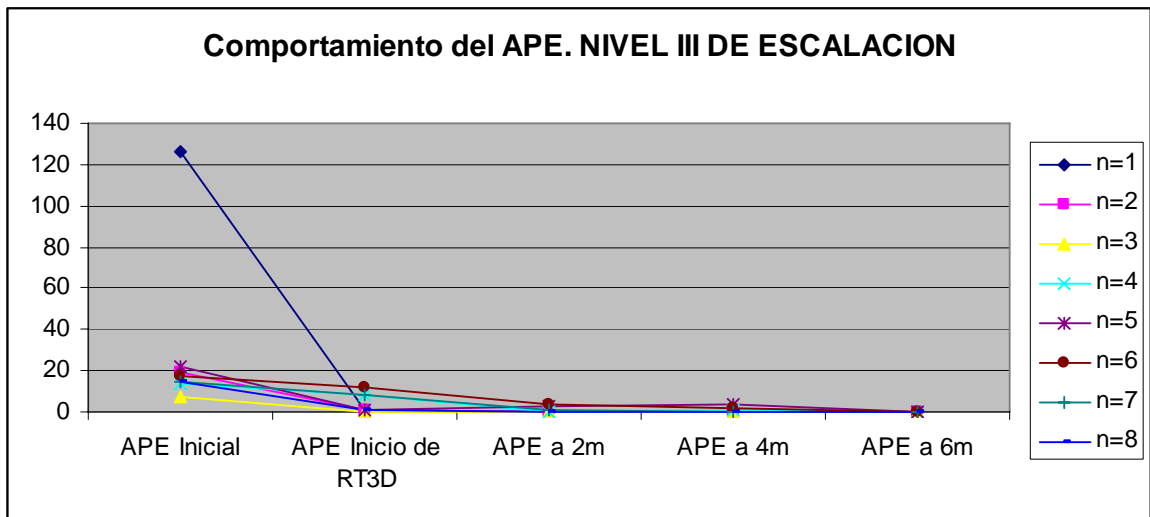
**Grafica 7.**



**Grafica 8.**



**Grafica 9.**



Las determinaciones que se realizaron posterior al término de la radioterapia, ninguna sufrió elevaciones que determinaran falla bioquímica.

## DISCUSION

La dosis de radiación representa hoy en día un factor importante en el control tumoral con radioterapia en el cancer de próstata localmente avanzado.

Nuestros resultados muestran que existe un adecuado control libre de falla bioquímica al emplear dosis mayores de radioterapia 3D a 64.8 Gy en combinación con terapia hormonal, tal como lo demostró la experiencia del MSKCC en 1,100 pacientes tratados, en donde la dosis de RT3D fue sistemáticamente incrementada de 64.8 Gy hasta 86.4 Gy, con incrementos de 5.4 Gy apartir de la dosis basal, el control local fue establecido por medio de reporte histopatológico de 6 biopsias por caso realizadas a los 2.5 años (media de 35 meses) en 220 pacientes. De los pacientes que recibieron 81 Gy el 91% tuvo biopsias negativas, comparados con el 76% de los que recibieron 75.6 Gy el 66% de los que recibieron 70.2 Gy y el 48% de los que recibieron 64.8 Gy. En este reporte los pacientes que recibieron dosis mayores de 75.6 Gy también tuvieron un impacto significativo en la SVLFB. La SVLFB a 5 años para el grupo de alto riesgo fue del 69% para los que recibieron 81 Gy Vs 43% de los que recibieron 75.6 Gy (81Gy Vs 71 Gy,  $p= 0.05$ ) y 75 Gy Vs 64.8 Gy a 70-2 Gy,  $p=0.006$ .<sup>83</sup>

Los resultados bioquímicos a largo plazo para IMRT aún no se encuentran disponibles para comparación con RT3D, sin embargo el MSKCC ha reportado en 772 pacientes de diferentes grupos de riesgo la TSVLFB actuarial a 3 años, siendo del 93% para el grupo de bajo riesgo, 84% para el grupo de riesgo intermedio y del 81% para el grupo de alto riesgo.<sup>85</sup>

El FCCC confirmo la relación directa entre la dosis y el control del APE en pacientes tratados a niveles de 66 Gy a 79 Gy, trataron 357 pacientes a dosis iguales o mayores de 74 Gy con RT3D comparados con 357 pacientes a dosis < 74 Gy tanto con RT convencional como RT3D. La TSVLFB a 5 años fue del 71% para el grupo de dosis iguales o mayores de 74 Gy en comparación con el 56% de los que recibieron dosis menores de 74 Gy,  $p= 0.003$ , también se encontró que la dosis afecto la SVLM (97% vs 88%,  $p=$

0.0004), TSVCE (99% vs 94%,  $p=0.007$ ) y una TSVG (88% VS 79%,  $P=0.01$ ).<sup>31</sup>

Otro estudio de este centro oncológico realizado en 835 pacientes tratados para cáncer de próstata han reafirmado la importancia que tiene la dosis escalada a 74 Gy en reducir la TSLFB, metástasis a distancia e incrementar la SVG.<sup>38</sup>

El grupo Holandés ha reportado los resultados de su estudio multicéntrico aleatorizado en donde probaron que dar 78 Gy son mejores que 68 Gy, específicamente en el control libre de falla bioquímica a 5 años de 64% a 78Gy vs 54% en los que recibieron 68 Gy.<sup>79</sup>

Los resultados referentes a la toxicidad se muestran notablemente inferiores a lo reportado por el RTOG 9406, en donde se encontró una toxicidad tardía global del 2.4% a diferencia de esta cohorte en donde la única toxicidad tardía hasta el momento es de grado 1, ellos tuvieron relativamente similar toxicidad a lo encontrado en los estudios del RTOG 7506 y 7706, y significativamente inferior ( $p= 0.0002$ ) a los controles históricos.

Similarmente a nuestro estudio el RTOG 9406 encontró la toxicidad tardía en la vejiga y secundariamente en el recto.<sup>74, 55</sup>



## CONCLUSION

Esta cohorte muestra que existe un adecuado control libre de falla bioquímica al emplear dosis mayores de radioterapia a 64.8 Gy en combinación con terapia hormonal, manteniendo el nivel de APE a valores sustancialmente definidos como control de la enfermedad.

Esta cohorte también muestra que existe una limitación importante de la toxicidad aguda y tardía, mostrándose con ello una seguridad en la escalación de dosis a 72 Gy.

La dosimetría encontrada es una base de referencia para no exceder la dosis /volumen a los órganos de riesgo.

Aun falta un mayor seguimiento para definir una tasa de supervivencia libre de falla bioquímica, tasa de supervivencia libre de enfermedad, tasa de supervivencia global y la toxicidad tardía a 2 años.

## APENDICE I.

### ABREVIATURAS

Gy	Gray
FX	Fraccionamiento
RT3D	Radioterapia tridimensional
IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
TSVLE	Tasa de sobrevida libre de enfermedad
TSVLRB	Tasa de sobrevida libre de recaída bioquímica
TSVLM	Tasa de sobrevida libre de metástasis
TSVG	Tasa de sobrevida global
APE	Antígeno prostático específico
aLHRH	Análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante
AAD	Anti andrógeno
LINAC	Acelerador lineal
NCCN	Nacional Comprehensive Cancer network
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GU	Genitourinario
GI	Gastrointestinal
ICRU	International commission on radiation units and measurements
BAT	Bloqueo androgenico total

## APENDICE II.

### SISTEMA DE ESTADIFICACION DE AJCC/UICC 2003

---

<b>TX</b>	El tumor no puede ser establecido
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor no palpable y no visible por imagen
<b>T1a</b>	Hallazgo incidental, clínicamente no aparente encontrado en 5% o < de tejido
<b>T1b</b>	Hallazgo de más de 5% de tejido.
<b>T1c</b>	Determinado por biopsia aguja.
<b>T2a</b>	Involucro la mitad de 1 lóbulo ó menos
<b>T2b</b>	Involucro más de la mitad ó 1 lóbulo
<b>T2c</b>	Involucro de ambos lóbulos
<b>T3a</b>	Extensión extracapsular uni o bilateral
<b>T3b</b>	Invasión a vesículas seminales
<b>T4a</b>	Invasión cuello de vejiga, esfínter externo ó recto.
<b>T4b</b>	Invade el músculo elevador ó esta fijo a la pared pélvica ó ambos.

---

<b>N0</b>	Sin metástasis a ganglios regionales
<b>N1</b>	Metástasis a un ganglio linfático < 2 cm
<b>N2</b>	Metástasis a un ganglio linfático >2cm pero < 5 cm
<b>N3</b>	Metástasis en un ganglio linfático > 5 cm

<b>M0</b>	Sin metástasis
<b>M1a</b>	Metástasis a ganglios no regionales
<b>M1b</b>	Metástasis óseas
<b>M1c</b>	Metástasis en otros sitios

GANGLIOS REGIONALES: Pélvicos, hipogástricos, Obturadores, Iliacos internos, iliacos externos, Sacros (laterales, presacros, promontorios).

---

<b>G1</b>	Bien diferenciado (anaplasia leve) Gleason 2-4
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) Gleason 5-6
<b>G3-4</b>	Pobremente indiferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia) Gleason 7-10

#### AGRUPACION POR ESTADIOS

<b>EC I</b>	T1a	N0	M0	G1
<b>EC II</b>	T1a	N0	M0	G2,3,4
	T1b, c, T1,T2	N0	M0	Cualquier G
<b>EC III</b>	T3	N0	M0	Cualquier G
<b>EC IV</b>	T4	N0	M0	Cualquier G
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

## **APENDICE III.**

### **Escala Funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)**

<b>0</b>	<b>Totalmente activo, capaz para continuar todas las actividades.</b>
<b>1</b>	<b>Restringido en las actividades físicas, pero ambulatorio y capaz para realizar Actividades sedentarias.</b>
<b>2</b>	<b>Ambulatorio y capaz del autocuidado, pero incapaz para realizar cualquier trabajo.</b>
<b>3</b>	<b>Unicamente capaz de autocuidado, hay necesidad de estar en cama &gt;50% del día</b>
<b>4</b>	<b>Completamente incapaz del autocuidado, incapacidad para salir de cama</b>

**APENDICE IV.**

**CRITERIOS DE MORBILIDAD AGUDA POR RADIACION DEL RTOG 9406**

	<b>Grado I</b>	<b>Grado II</b>	<b>Grado III</b>	<b>Grado IV</b>	<b>Grado V</b>
<b>Gastrointestinal Inferior, incluyendo pelvis</b>	Incremento en la frecuencia o cambio en la calidad de los hábitos intestinales que no requieren medicación ni causan disconfort, no requiere analgésicos	Diarrea, requiere parasimpático-lítics /descarga mucosa. Dolor rectal o abdominal que requiere analgésicos.	Diarrea que requiere apoyo parenteral/ descarga mucosa severa o sanguínea/ distensión abdominal (demostrado por estudio de Rx)		Muerte relacionada directamente a la radiación.
<b>Genitourinario</b>	Frecuencia urinaria o nicturia lo doble antes del tratamiento, disuria, urgencia urinaria que no requiere medicación.	Frecuencia urinaria o nicturia que es menos frecuente a 1 hora, disuria, urgencia, espasmo vesical que requiere anestésicos locales.	Frecuencia con urgencia y nicturia cada hora o más frecuente, disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere narcóticos frecuentes, hematuria macroscópica con o sin paso de coágulos.	Hematuria que requiere de transfusión/ Obstrucción vesical aguda no secundaria a coágulos, ulceración o necrosis.	Muerte directamente relacionada a la radiación.

**CRITERIOS DE MORBILIDAD TARDIA POR RADIACION DEL RTOG 9406**

	<b>Grado I</b>	<b>Grado II</b>	<b>Grado III</b>	<b>Grado IV</b>	<b>Grado V</b>
<b>Gastro-intestinal Inferior, incluyendo pelvis</b>	Diarrea mínima, calambres abdominales, movimiento intestinal >5 veces al día; descarga rectal leve o sangrado.	Diarrea moderada y cólico, movimiento intestinal >5 veces por día; excesivo moco rectal o rectorragia intermitente.	Obstrucción o rectorragia que requiere cirugía.	Necrosis, perforación ó fístula.	Muerte directamente relacionada a radiación.
<b>Vejiga</b>	Atrofia epitelial leve; telangiectasia menores(hematuria microscópica)	Frecuencia moderada; telangiectasia generalizadas; hematuria macroscópica intermitente.	Frecuencia severa y disuria; telangiectasia severas generalizadas (a menudo con petequias); hematuria frecuente, reducción en la capacidad vesical (<150cc)	Necrosis/vejiga contracturada (capacidad < 100 cc); cistitis hemorrágica severa.	Muerte directamente relacionada a radiación.

## REFERENCIAS

1. Robert Kagan, Robert J. Schulz. Intensity-modulated radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: a point of view. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 2, pp. 454–459, 2005.
2. Abeloff. *Clinical Oncology. Prostate cancer*. 3th ed. 2004.
3. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward. SEER Cancer Statistics 2006. National Cancer Institute. *CA Cancer Journal For Clin* 2006; 56:106-130.
4. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:975-980.
5. Albertsen PC; Fryback DG; Storer BE. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 274:626-631.
6. Andrew Tom Bates, M.B.B.S, Tom Pickles, Chuck Paltiel. PSA doubling time kinetics during prostate cancer biochemical relapse after external beam radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 1, pp. 148–153, 2005.
7. Bin S. THE. Combining Radiotherapy with Gene Therapy (From the Bench to the Bedside): A Novel Treatment Strategy for Prostate Cancer. *The Oncologist* 2002;7:458-466.
8. Bluestein DL, Bostwick DG. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J urol* 1994; 151:1315-1320.

9. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*. 2002;360:103-106.
10. Bolla M; González D; Warde P. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337:295-300.
11. C Huges, A Murphy, C Martin, O Sheils, J O'Leary. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58:673-684.
12. Carter HB, Walsh PC, Landis P. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002; 167:1231-1234.
13. Cheng L, Zincke H, Blute ML. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91:66-73.
14. Chis Williams. Evidence Based Oncology. Cancer of the Prostate. *BMJ* 1<sup>er</sup> ed 2003, pp 354-59.
15. Choo R, Klotz L, Danjoux C. Feasibility study: Watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167:1664-1669.
16. Cox B, Sneyd MJ. Vasectomy and Risk of prostate cancer. *JAMA* 2002; 287:3110-3115.



17. D'Amico AV, Whittinton R, Malkowicz SB. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:131-138.
18. D'Amico AV; Whittington R; Malkowicz SB. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
19. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR. Surrogate end point for prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 95:1376-1383, 2003.
20. David E. Morris, Bahman Emami, Peter M. Mauch, Andre A. Koniski. Evidence-Based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 1, pp. 3–19, 2005.
21. Dawson Saunders Beth. *Bioestadística Médica*. 3er ed. Ed. Manual Moderno 2001.
22. De Vita Vincent. *Principles and Practice of the Oncology*. 7th ed 2004.
23. D.J. Demanes. Long Term Results of High Dose Rate Brachytherapy and External Beam with and without Androgen Suppression for Prostate Cancer. *I. J. Radiation Oncology Biology Physics* Volume 63, Number 2, Supplement, 2005.
24. Fernando J. Bianco. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 2, pp. 448–453, 2005.

25. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:335-342.
26. Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with 125-I implantation. *Int J Rad Onc Biol Phys*. 21:537-547, 1991.
27. Gordon G Steel. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd ed.2002.
28. Greene FI, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*.6th ed. 2002.
29. Gregoire V. *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy*. 1er ed 2004.
30. Gregor Goldner, Frank Zimmermann, Horst Feldmann. 3-D conformal radiotherapy of localized prostate cancer: A subgroup analysis of rectoscopic findings prior to radiotherapy and acute/late rectal side effects. *Radiotherapy and Oncology* 78 (2006) 36–40.
31. Hans GE, Hanlon AL, Pinover WH. Dose selection for prostate cancer patients base on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:823-832.
32. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-435.

33. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MS. Dose escalation with 3D conformal treatment: Five-year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 41:501-510, 1998.
34. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MS. Dose escalation with 3D conformal treatment: Five-year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 41:501-510, 1998.
35. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V. Radiation Therapy Oncology Group- Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3972-3978.
36. Holland. *Cancer Medicine.* American Cancer Society. 6th ed. 2003.
37. ICRU REPORT 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. 1999.
38. Jacob R, Alexandra L. Hanlon, Eric M. Horwiz. The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2004;100(3):538-543.
39. Jane Dobbs. *Practical Radiotherapy Planning.* 3th ed. 1999.
40. Jeremy M. G. Taylor. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 50, No. 5, pp. 1212–1219, 2001.

41. Johansson J; Holmberg L; Johansson S. Fifteen-year survival in prostate cancer. *JAMA* 1997;227:467-471.
42. Johansson JE, Andren O, Andersson SO. Natural History of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-2719.
43. John M. Schallenkamp. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 3, pp. 800–811, 2005.
44. Jonathan B. Ashman. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 3, pp. 765–771, 2005.
45. K Kian Ang. *Radiation Oncology. Rationale, Technique, Results.* 8th ed. 2003.
46. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses (>72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys.*, 46 (3), 567–574, 2000.
47. Lau WK; Bergstralh EJ; Blute ML. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002; 167:117-122.
48. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:247-252.

49. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:937- 946.
50. Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA. Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Further evidence for a significant dose effect. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 35(2): 251-7, 1996.
51. Leitmann MF; Platz EA. *JAMA* 291: 1578-1586, 2004.
52. Leonard Gunderson, Joel E. Tepper. *Clinical Radiation Oncology.* 1ed 2000.
53. Luis Cañedo Dorantes. *Investigación Clínica.* Interamericana McGraw Hill, 1987.
54. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach III M, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD. Preliminary Report of Toxicity Following 3D Radiation Therapy for Prostate Cancer on 3DOG/RTOG 94-06. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 46 (2): 391–402, 2000.
55. Michalski JF, Kathryn Winter, James A. Purdy, Matthew Parliament. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:706-713.

56. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer – v.1.2006.
57. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H. PSA detected (clinical stage T1c o B1) prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1994;20:293-302.
58. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM. Contemporary update of prostate cancer nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology*; 58:843, 2001.
59. Patel MI, DeConcini DT, López-Corona E. An análisis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;171:1520-1524.
60. Patrick Cheung. Individualized planning target volumes for intrafraction motion during hypofractionated intensity-modulated radiotherapy boost for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 2, pp. 418–425, 2005.
61. Patrick Kupelian. year of treatment as independent predictor of relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy in the PSA era. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 3, pp. 795–799, 2005.
62. Patrick W. Mclaughlin. Functional anatomy of the prostate: Implications for treatment planning. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 2, pp. 479–491, 2005.
63. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA, Three-Dimensional Conformal Therapy or Standard Irradiation in Localized

Carcinoma of Prostate: Preliminary Results of a Nonrandomized Comparison, *Int J Rad Onc Biol Phys*. 47, (3): 629–637, 2000.

64. Perez CA; Principles and Practice of Radiation Oncology. pp1692-1762. 4th ed. 2004.

65. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1243-1252.

66. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:33-39.

67. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary Results of a Randomized Radiotherapy Dose Escalation Study Comparing 70 Gy With 78 Gy for Prostate Cancer, *J Clin Oncol*, 18 (23): 3904-3911, 2000.

68. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.

69. Reporte Histopatológico de las Neoplasias en México RHPNM 2003.

70. Ress MA, Campell SC, Klein EA. Validation of a model for predicting metastatic disease in the pelvic lymph nodes of patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 155:487.

71. Richard E Peschel and John W Colberg. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 233–41.
72. Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen. *J Urol* 1993;150:1923-1924.
73. Ryu, JK. Winter, J. Michalski. Interim Report of Toxicity from 3D Conformal Radiation Therapy (3DCRT) for Prostate Cancer on 3DOG/RTOG 9406, Level III (79.2 Gy). Proceeding from Am Soc Clin Oncol (ASCO), San Francisco, CA, Am Soc Clin Oncol, 2001.
74. Ryu JK, Kathryn Winter, Jeff M. Michalski, James A. Purdy. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, Level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1036-1046.
75. Sandler HM, McLaughlin WP, Ten Haken RK. Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: Low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 33: 797– 801, 1995.
76. Schulteiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys*. 37(1): 3-11, 1997.
77. Smit WG. Helle PA. van Putten WL. Wijnmaalen AJ. Seldenrath JJ. van der Werf Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated



by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose *Int J Rad Onc Biol Phys*. 18(1):23-9, 1990.

78. Stephanie T. H. Peeters. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 4, pp. 1142–1152, 2005.
79. Stephanie TH. Peeters, Wilma D. Hesemsbergen, Meter C.M Koper. Dose-Response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 24:1990-1996. 2006.
80. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002; 59:652-656.
81. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1200-1208.
82. William G. Nelson, Angelo M. De Mazo. Mechanism of Disease. Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:366-81.
83. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166:876-881.
84. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:491-500.

85. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1111-1116.