

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D

TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE PROSTATA EN ETAPA CLINICA  
T3, UTILIZANDO RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL MAS ANALOGOS  
LHRH, SEGUIMIENTO A 18 MESES

T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

P R E S E N T A :

**DR. RODOLFO VALENTIN MEDAL ALTAMIRANO**

**TUTOR DE TESIS: DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA.**

ESTUDIO REALIZADO CON EL APOYO DE LA SECRETARIA DE RELACIONES  
EXTERIORES DEL GOBIERNO DE MÉXICO

MÉXICO D.F. 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dr. Hugo Arturo Manzanilla García**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
UROLOGIA  
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA  
TUTOR DE TESIS

---

**Dr. Pomponio Lujan Castilla**  
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA  
TUTOR DE TESIS

---

**Dr. José Francisco González Martínez**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por haberme regalado el Don de la vida, el amor a la ciencia y la virtud de servicio.

A mis padres, Rodolfo y Guadalupe, por el amor inmenso que me tienen y por todo el apoyo incondicional que siempre me han dado.

A mi esposa Gloria Elena, por el amor tierno y sincero que siempre me ha dado y sin su apoyo no hubiera sido posible la culminación de este proyecto de vida.

A mis hijos Rodolfo, Horacio y Mario que son la razón de mis esfuerzos, sacrificios y éxitos.

A mis hermanos Mario y Lisette, por haber confiado siempre en mis proyectos de vida.

Al Dr. Hugo Manzanilla García, maestro y amigo, gracias por el apoyo brindado para la realización de este trabajo y por la confianza depositada en mi persona.

Al Dr. Pomponio Lujan Castilla, por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo.

A todos mis maestros y compañeros residentes.

Al pueblo de México, por haberme dado la oportunidad de estudiar en este precioso país, me llevo un grato y hermoso recuerdo.

A la Secretaría de Relaciones Exteriores del gobierno de México por su apoyo.



## ÍNDICE

Introducción.....	5
Planteamiento del problema.....	7
Antecedentes.....	7
Marco teórico.....	9
Objetivos.....	23
Hipótesis.....	24
Justificación.....	24
Material y método.....	25
Resultados.....	31
Discusión.....	36
Conclusiones.....	41
Anexos.....	42
Bibliografía.....	43

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la cuarta neoplasia en orden de frecuencia a nivel mundial, ocupando el segundo y tercer lugar como causa de muerte por cáncer después del carcinoma de pulmón e intestino (1). Informes epidemiológicos de la república mexicana indican que el cáncer de próstata y los tumores malignos en general se encuentran en segundo lugar como causa de muerte (2). En la última década se ha observado cambios pronunciados en la incidencia del cáncer de próstata, presentándose una modificación en el estadio al momento del diagnóstico, esto se ve reflejado en el aumento de la incidencia de la enfermedad locorregional y la disminución de la incidencia de la enfermedad metastásica a partir de la introducción de la prueba del antígeno prostático específico (26).

En la actualidad, la etapa localizada del cáncer de próstata puede ser abordada por diferentes modalidades de tratamiento, utilizándose sobre todo procedimientos radicales con intenciones curativas, con buenos resultados en relación a control local y a distancia. Sin embargo, resulta difícil y controversial el manejo del cáncer localmente avanzado específicamente etapa T3. Actualmente se acepta que pacientes en esta etapa clínica no son candidatos ideales para prostatectomía radical, ya que el 30 al 50% de ellos ya tienen invasión linfática al momento del diagnóstico lo cual aumenta la probabilidad de un inadecuado control locorregional y a distancia. La Radioterapia ofrece muy buenos resultados en esta etapa clínica, siendo considerada hoy en día el estándar de oro en el manejo de estos pacientes, con un mejor control locorregional y a distancia (9).

En las dos últimas décadas, en el ámbito de la radioterapia, han emergido dos conceptos encaminados a mejorar el control local y supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, uno de ellos ha sido la intensificación de dosis de radiación o bien dosis de escalamiento, con una nueva tecnología, la radioterapia conformacional tridimensional, lo cual ha permitido dirigir el haz de radiación directamente al órgano blanco reduciendo de esta forma el campo de

radiación y los efectos tóxicos de la misma. El otro concepto novedoso ha sido el tratamiento combinado de hormonoterapia mas radioterapia (25).

Existe evidencia científica publicada ,que sostiene el uso combinado de deprivación androgenica y radioterapia externa en pacientes seleccionados con cáncer de próstata ,lográndose un mejor control regional y a distancia con esta asociación .Sin embargo, hay muy poca información acerca del uso de la radioterapia conformacional mas agonistas LHRH como inductores (7,8).

En México existen pocos centros que realizan radioterapia conformacional como otra alternativa de tratamiento para el cáncer de próstata etapa T3 y hasta ahora no existe ningún estudio que nos permita tener referencias estadísticas de pacientes con cáncer de próstata tratados con esta modalidad terapéutica .En el Hospital General de Mexico, en el Servicio de Radioterapia existe un equipo de radioterapia conformacional de acelerador lineal de intensidad modulada ,el cual está siendo utilizado hasta la fecha en pacientes con cáncer de próstata ,brindando de esta forma ,otra alternativa de tratamiento a la población demandante .



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es indudable que el cáncer de próstata representa un verdadero problema de salud pública en el mundo entero y México de forma particular no está exento de ello, esto se refleja por la elevada incidencia de esta patología siendo actualmente la segunda causa de muerte en hombres mayores de 65 años de edad (1).

Se han descrito varias modalidades de tratamiento para el cáncer de próstata en sus diferentes etapas clínicas, siendo específicamente el abordaje de la etapa T3 muy controversial y un punto importante de discusión en la actualidad. Se ha planteado como una nueva alternativa terapéutica en pacientes en etapa clínica T3, el tratamiento combinado de radioterapia conformacional mas análogos LHRH .En México no hay reportes de pacientes con esta patología en etapa clínica T3 tratados con esta modalidad terapéutica que muestren resultados a 3 años de seguimiento.

## ANTECEDENTES

Existen Al menos 26 estudios clínicos relevantes en cuanto a resultados clínicos de la radioterapia conformacional tridimensional (3D). La mayoría de estos estudios (15 de 26) han sido realizados en el cáncer de próstata (5).

Sólo existen tres estudios randomizados comparando la radioterapia conformacional 3D a la radioterapia convencional, todos realizados en el cáncer de próstata (6).

Hay seis estudios de escala de dosis, 4 en el cáncer de próstata y 2 en el cáncer de pulmón. Los otros estudios son series de casos que aparte de los dos cánceres precedentes, describen la experiencia de los equipos en el cáncer de cabeza y cuello , de sistema nervioso central y hepático(9) .

Las mayores críticas metodológicas son criterios de evaluación no estandarizados, poblaciones mal definidas o no comparables, técnicas de tratamiento no estandarizadas, modos de evaluación no precisados, entrega incompleta de los resultados y seguimientos cortos que no sobrepasan los 5 años (30).

Los tres estudios randomizados que comparan la radioterapia conformacional 3D a la radioterapia convencional en el cáncer de próstata son de un nivel de prueba intermedio (6).

Existen ocho estudios clínicos relevantes para la evaluación de los resultados de la radioterapia con modulación de intensidad, de un nivel de prueba débil .Analizando la literatura se pueden encontrar 7 series de casos, de las cuales una es prospectiva .El resto de los estudios son retrospectivos o su carácter prospectivo o retrospectivo no está especificado (17).

Las series de casos presentan numerosas diferencias metodológicas : estudios retrospectivos (6 de 8) , sin criterios de selección de la población estudiada , técnica de modulación de intensidad no estandarizada y a veces modificada durante el curso del estudio , resultados incompletos y corta duración de seguimiento (40 meses como máximo )(19) .

El interés de la radioterapia conformacional con intensidad modulada parece mayor en la patología ORL y prostática y a discutir en la patología pulmonar y del sistema nervioso central .La utilización clínica de la radioterapia con intensidad modulada debe investigarse a partir de estudios clínicos prospectivos multicéntricos incluyendo un sistema de control de calidad (6).

En México en la actualidad no existe ningún estudio en pacientes con adenocarcinoma de próstata en ninguna de sus etapas clínicas, tratados con radioterapia conformacional más neoadyuvancia con análogos LH RH.

## **MARCO TEÓRICO**

El diagnóstico temprano del cáncer de próstata en Estados Unidos aumento significativamente entre 1988 y 1992 debido al advenimiento del antígeno prostático específico (22,16), esto favoreció el desarrollo y evolución de diferentes líneas de manejo de acuerdo con el estadio de la enfermedad.

### **Antígeno Prostático Específico (APE):**

El APE está reconocido como el indicador tumoral más útil de los disponibles en la práctica clínica y su uso es muy frecuente para el diagnóstico , la estadificación y el seguimiento del carcinoma prostático .La producción de APE y su presencia en suero no es específico , su concentración en la sangre guarda una estrecha relación con la probabilidad que exista un carcinoma , así como con el volumen y el estadio histopatológico de este .El nivel del APE en los casos de carcinoma de próstata está en

relación directa con su estadio anatomopatológico y la probabilidad de que el tumor este circunscrito a la próstata disminuye de forma lineal con el mayor aumento preoperatorio de aquél .Cerca del 75% de los pacientes con cáncer de próstata con APE inferior a 4 ng/ml tienen un carcinoma localizado , que representa cerca de 35% de los pacientes con tumor circunscrito en la pieza quirúrgica .Aunque el nivel del APE este en relación directa con la probabilidad de tumor extraprostático ,no predice la penetración capsular ni la afectación de las vesículas seminales y ganglios linfáticos de manera fiable para un paciente en particular . La variable relación entre el APE en suero y el estudio anatomopatológico en hombres con cáncer es el resultado de múltiples factores.

La relación entre el APE y el estadio anatomopatológico está también influenciada por el sitio del origen del tumor. Los tumores que surgen de la zona de transición pueden adquirir un mayor volumen que los de la zona periférica y pueden ser mejor diferenciados que los de esta zona con un volumen equivalente. Los tumores de la zona de transición pueden asociarse con niveles mucho más altos de APE de lo que se esperaría en otro caso para un tumor limitado a la próstata.

## **Estudio Prostático con Imagen**

### **Tomografía computarizada (TC):**

Este método diagnóstico tiene una sensibilidad del 55 al 75% y una especificidad del 60 al 73% en la predicción de tumor extracapsular, de manera similar la sensibilidad de la TC para determinar invasión de vesículas seminales es del 19 al 36%.

La aplicación mas frecuente de la TC es la evaluación del estado de los ganglios linfáticos en pacientes con un tumor recientemente diagnosticado , sin embargo existen dos limitaciones para su uso en este sentido , en primer lugar , la sensibilidad de la TC para detectar metástasis de un carcinoma prostático es escasa , los resultados falsamente negativos pueden deberse a error en la detección de pequeños ganglios o de invasión microscópica sin engrosamiento ganglionar ,o a errores de interpretación.

### **Resonancia Magnética (RM):**

El valor clínico de la RM de la próstata ha sido ampliamente investigado tanto con la bobina corporal estándar como con la de superficie endorectal.

Se reporta que la RM endorectal tiene una precisión del 82% al 85% superior al de la bobina corporal cuya precisión es del 55% al 86% en pacientes con carcinoma de próstata.

La RM endorectal proporciona el método de imagen de sección transversal de la próstata más completa posible. Es precisa para la demostración de la afección de las vesículas seminales y de la extensión capsular macroscópica. Es menos útil para demostrar en el momento de la estadificación una extensión extracapsular mínima y unos márgenes quirúrgicos positivos, cuya importancia clínica es enorme en el tratamiento del cáncer localizado de próstata, además, una gran parte de la información clínica que proporciona la RM endorectal también puede obtenerse a partir de la biopsia de aguja, por lo que su valor como componente de la modalidad combinada de la estadificación ha quedado limitada a los pacientes con un APE antes del tratamiento de 10 ng/ml como mínimo y de 20 ng/ml como máximo, puntuación de Gleason de 7 o inferior en la biopsia y un 50% de biopsia positiva como mínimo en un muestreo de sextantes.

### **Gammagrafía ósea:**

Desde 1963 se utiliza este método para la estadificación del carcinoma prostático y para evaluar la progresión de las metástasis ya conocidas. La primera sustancia utilizada fue el estroncio-85, un análogo del calcio que se fija con avidéz al hueso. La era moderna de la gammagrafía ósea comenzó en 1971 con la introducción de polifosfato marcado con tecnecio-99m. Este tiene una vida media de 6 horas y se difunde rápidamente por los líquidos extracelulares. Actualmente la mejor sustancia disponible es el difosfonato de tecnecio-99m, con excelente aclaración de la circulación y tejidos de sostén y con un mejor índice hueso/tejido blando.

Las indicaciones del estudio incluyen a pacientes con APE igual o mayor a 20 ng/ml, gleason de 8 o superior independientemente del valor del APE, y APE menor de 20 ng/ml con dolor óseo.

### **Panorama actual del manejo del cáncer de próstata etapa clínica T3:**

No existe consenso en el manejo clínico de los pacientes con cáncer de próstata en etapa clínica T3, según las guías europeas (Paris, Francia 2006) en Italia y Australia se realizan prostatectomía radical seguido de tratamiento adyuvante, radioterapia, hormonoterapia o ambos. En Francia realizan radioterapia conformacional más hormonoterapia (26). Una de las primeras publicaciones fue en 1997 por Bolla et al de la Organización Europea para el tratamiento del cáncer de próstata, los autores observaron una mayor supervivencia en 3 años de estudio con hormonoterapia más radioterapia que la monoterapia. Este estudio se realizó en pacientes etapa clínica T3/T4 NO-N2, con Antígeno prostático mayor de 10 ng/ml y gleason mayor de 6.

D'Amico et al recientemente noto una mayor supervivencia al utilizar 3 meses de bloqueo andrónico y radioterapia conformacional. Hay autores que sostienen que el cáncer de próstata en etapa T3 es una garantía de tratamiento multimodal realizando cirugía por la posibilidad de presentar un cáncer T2, de ser T3 se realizará algún tratamiento adyuvante (Von Poppel, EUA, Paris, Francia 2006) (26).

En este estudio nos centramos en el manejo del cáncer de próstata estadio T3 mediante terapia combinada de agonistas LHRH más radioterapia conformacional. Por definición el cáncer de próstata que se extiende más allá de los límites de la glándula prostática en la evaluación clínica corresponde a un estadio T3. Cuando hay invasión por fuera de la capsula prostática T3a y con invasión de las vesículas seminales T3b (17). Según la literatura consultada existen diversas opciones de tratamiento del cáncer de próstata en estadio T3 (18).

### **Observación y espera vigilante:**

El término se refiere a la estrategia de postergar el tratamiento hasta que este es requerido. Los pacientes que pueden ser incluidos en esta opción de tratamiento deben ser seguidos cuidadosamente y esta indicado en pacientes asintomáticos con cáncer de próstata bien o moderadamente diferenciado y corta expectativa de vida ,con enfermedad metastásica (M1) y pocas veces en un reducido grupo de pacientes sin ningún síntoma y la posibilidad de un estrecho seguimiento . En un estudio realizado por Adolfsson J, en 50 pacientes asintomáticos con un promedio de edad de 71 años, con cáncer de próstata bien y moderadamente diferenciado (T3 M0) con un seguimiento de 169 meses, la sobrevida específica de cáncer a 5 y 10 años fue de 90% y 74% respectivamente y la probabilidad de continuar sin tratamiento fue en 5 y 10 años de 40 y 30% respectivamente. Los autores de este artículo concluyen que la espera vigilante es una opción de tratamiento para pacientes selectos con cáncer de próstata en estadio T3, bien o moderadamente diferenciado y expectativa de vida menor de 10 años (19).

### **Tratamiento quirúrgico:**

Esta modalidad de tratamiento en pacientes con estadio clínico T3 es muy controversial y no es ampliamente aceptada debido a la posibilidad de efectuar una exéresis incompleta del tumor primario y la incidencia elevada de metástasis en ganglios linfáticos. Se reporta que los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T3 tienen mal pronóstico debido a que la mayoría de cánceres en este estadio ya tienen metástasis ocultas. Esta descrito que cuando el cáncer se extiende mas allá de la próstata en la palpación y llega a los surcos laterales o a las vesículas seminales, hay metástasis en los ganglios linfáticos en 30% al 50% de los pacientes Se reporta que en pacientes con cáncer T3 pequeños y seleccionados cuidadosamente se observa invasión de las vesículas seminales en el 67% y metástasis en los ganglios linfáticos en el 20%.

El objetivo del tratamiento en esta etapa no sólo debe consistir en la prolongación de la supervivencia sino también en el control de la progresión local del tumor y en la mejoría de la calidad de vida (20).

### **Radioterapia sola:**

Era considerada como una modalidad de tratamiento de mucho valor hasta el advenimiento de la terapia hormonal y radioterapia conformacional las cuales dieron resultados muy promisorios y menos toxicidad. En la actualidad no hay indicación en su uso como monoterapia.

Históricamente existen diversas series que reportan el uso de la radioterapia como única modalidad terapéutica, cuyos resultados son menos satisfactorios que la combinación de radioterapia más hormonoterapia. En el estudio RTOG 85-31 realizado por Kaplan –Meier reportan una significativa mejoría en la sobrevida libre de enfermedad en el grupo de pacientes tratados con radioterapia más hormonoterapia ,94% Vs 78% en el grupo de radioterapia sola en un seguimiento de 5 años . En el mismo estudio se reporta una sobrevida total de 78% en el grupo de tratamiento con hormonoterapia Vs 62% en el grupo de radioterapia sola (21).

### **Análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante:**

Análogos LHRH: producen una elevación inicial de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) liberadas por la hipófisis, seguido por una gradual inhibición después de 1 a 2 semanas de estas hormonas, con disminución de la testosterona a niveles de castración en 20 a 28 días. Los agonistas LHRH han demostrado en estudios controlados ser tan eficaces como la orquiectomía y el DES en el tratamiento del cáncer avanzado de próstata. La elevación inicial transitoria de testosterona asociada con agonistas LHRH produce exacerbación del dolor en aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad metastásica y da lugar al efecto de llamarada, con proliferación celular del tumor. Los principales efectos colaterales de los agonistas LHRH son: disfunción eréctil, disminución de la libido, atrofia testicular y bochornos (23). De gran utilidad como terapia neoadyuvante a la radioterapia conformacional en pacientes con cáncer de próstata en etapa clínica T3 (13 Y 14).



Según las guías europeas para el manejo del cáncer de próstata localmente avanzado, se puede lograr el abordaje del mismo a partir de varias opciones terapéuticas, las cuales se presentan en el siguiente cuadro:

**Guías Europeas de manejo en el Cáncer de Próstata 2006.**

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

**Radioterapia Conformacional**

Resulta imperativo hacer mención de los grandes y sustantivos avances que ha tenido la radioterapia desde su inicio, siendo mas marcados estos a partir de la década de los años ochentas, sobre todo en el tratamiento del cáncer de próstata. Muestra de estos avances fue la creación de aceleradores lineales y técnicas capaces de administrar dosis elevadas de radiación en la profundidad de la pelvis, respetando la tolerancia de los tejidos normales, como la pared rectal anterior, la uretra prostática, las cabezas femorales y el cuello de vejiga. En la actualidad la imagenología mejorada y el uso de un software de planeación de tratamiento tridimensional pueden garantizar que el campo de tratamiento se sitúe con exactitud. Este software también permite dosis más altas de radiación que pueden aplicarse sin exceder las tolerancias de los tejidos normales

circundantes. Esta radioterapia de conformación implica el diseño de bloques a partir de imágenes de TAC reconstruidas, según se visualizan desde la posición ventajosa del rayo. Cuando se ven desde el eje central, usualmente se hace referencia a ellas como “vistas desde el ojo del haz”. Las vistas desde el ojo del haz asistidas por computadora pueden generarse para diseñar composiciones de haces oblicuos y fuera del plano o no coplanares.

Todo este método se conoce como radioterapia conformacional. Los beneficios adicionales de esta técnica comprenden: la capacidad de calcular las dosis en tres dimensiones (uso más exacto de la radiación dispersa) y la capacidad de generar exhibiciones de dosis tridimensionales e histogramas de magnitud de dosis. Las exhibiciones de las dosis tridimensionales permiten reconocer los llamados puntos calientes y fríos (zonas con exceso y con defecto de dosis, respectivamente), mientras que los histogramas de magnitud de dosis permiten la comparación y clasificación de distintas técnicas para respetar relativamente los tejidos normales circundantes. Asimismo, el uso de campos variados y ajustados minimizó el área del recto que recibe mayor volumen de radiación y disminuyó las tasas de proctitis actínica. Con la integración de estos avances surge la radioterapia conformacional. En el proceso de obtención de datos son necesarios varios pasos.

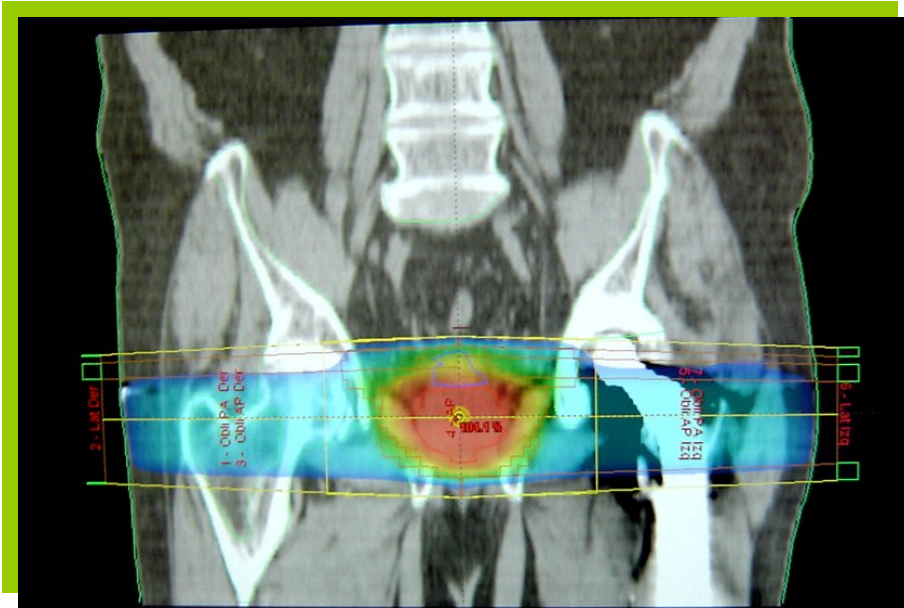
### **Fases de la Radioterapia Conformacional.**

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

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



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



**4.-) Tratamiento:** inicia el tratamiento posterior a la utilización de bloques con una guía metálica, que usa como recursos dos aceleradores lineales modernos con un sistema multihojas de colimador, para proteger al paciente de campos de radiación en forma irregulares, de acuerdo con lo planeado en la reconstrucción en tercera dimensión.

### **Evolución de la Radioterapia Conformacional y Toxicidad.**

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

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

Complicación	Aguda (1-90 d) 0 1	2	3	4	5
Diarrea	Incremento de 2 o 3 evacuaciones por día.	Incremento de 4 a 6 evacuaciones por día. Evacuaciones nocturnas; calambres moderados	Incremento de 7 a 9 evacuaciones por día o incontinencia. Calambres Severos	Incremento de mas de 10 evacuaciones diarias. Diarrea con sangre y necesidad de soporte parenteral.	Muerte
GI bajo incluyendo pelvis	Frecuencia incrementada; cambios en la calidad del habito intestinal, no requieren medicación, molestias réctales no requieren analgésicos.	Diarrea que requiere drogas anticilinergicas. Descarga mucosa no necesariamente por problemas sanitarios. Dolor rectal o abdominal que requiere analgésicos.	Diarrea que requiere drogas anticilinergicas. Descarga mucosa no necesariamente por problemas sanitarios. Dolor rectal o abdominal que requiere analgésicos.	Obstrucción aguda o subaguda, fístula o perforación; sangrado GI requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo, requiriendo tubo de descompresión o derivación intestinal.	Muerte
GU (hematuria)	Microscópica	Macroscópica, sin coágulos.	Macroscópica con coágulos.	Requiere transfusión	Muerte
(hematuria) Tardía mas de 90 días GU	Dos veces más frecuencia urinaria o nicturia, urgencia no requiere medicación.	Frecuencia urinaria o nocturna menos de cada hora. Disuria, urgencia, espasmo vesical, requiriendo anestésico local.	Frecuencia con urgencia y nocturia cada hora o mas; disuria, dolor pélvico, o espasmo vesical, requiriendo regularmente narcóticos, hematuria macroscópica con o sin salida de coágulos.	Hematuria que requiere transfusión u obstrucción aguda no secundaria al pasaje de coágulos, ulceración o necrosis.	Muerte
Intestino delgado y grueso	Diarrea leve; cólicos leves; 5 evacuaciones al día. Descarga rectal o sangrado.	Diarrea moderada y cólico; mas de 5 evacuaciones por día. Excesivo moco rectal o sangrado intermitente.	Obstrucción o sangrado. Requiriendo cirugía.	Necrosis/ perforación; fístula.	Muerte
Vejiga	Escasa atrofia epitelial. Pocas telangiectasias. (hematuria microscópica).	Frecuencia moderada; telangiectasia generalizada. Hematuria intermitente macroscópica.	Frecuencia severa Telangiectasia severa generalizada; hematuria frecuente intermitente; capacidad vesical reducida (+ 150 cm3)	Necrosis; Severa contractura vesical. (menos 100 cm3). Cistitis hemorrágica.	Muerte

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

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

En un estudio realizado en Polonia en enero del 2004 por Przeglad Lekarski, se evaluó la eficacia y morbilidad de la RTC, en pacientes estadio T1- T3, N0, M0 este estudio comprendió 71 pacientes estudiados entre 1998 y 2000. Se aplicaron dosis de radiación de 68 Gy a la próstata y 44 a la pelvis. La toxicidad vesical GIII en vejiga solo se presento en 3 pacientes (4%), quienes fueron irradiados a la pelvis tuvieron toxicidad intestinal aguda GIII, ningún paciente tuvo toxicidad tardía. La sobrevida libre de recidiva bioquímica y control metastásico a 2 años por estadio fue: T1c 89% y 100%, T2a 90% y 100%, T2b 77% y 85%, T2c 62% y 83%, T3 58% y 65%. Y por el grado histológico fueron respectivamente G1- 100% y 100%, G2- 79% Y 96%, G-3 36% y 50%. Este estudio reporta una diferencia estadísticamente significativa entre la probabilidad de metástasis a distancia, recidiva bioquímica, y grado histológico. (p= 0.004 y p= 0.056) de los cuales el grado histológico fue el mas importante.

La respuesta al tratamiento esta condicionada por la dosis aplicada en la RTC. Un estudio realizado en pacientes con cáncer avanzado de próstata, pudo comprobar que a mas dosis mejor control bioquímico, con respuestas de 94% con dosis de mas de 76 Gy, en comparación con 82% y 65% para dosis de 76 y 70 Gy.

## **Radioterapia Conformacional Vs Observación.**

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

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

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

*Agonistas LHRH más radioterapia conformacional:*

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

La deprivación androgenica ha demostrado sensibilización a la radioterapia y efecto sinérgico superior a la radioterapia sola. La proliferación de células normales y cancerosas es suprimida y la apoptosis es activada con los antiandrógenos favoreciendo el efecto citotóxico de la radiación.

D' Amico y Cols. Reportaron un estudio prospectivo controlado randomizado en 206 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado quienes fueron randomizados para recibir 70Gy solo o en combinación con seis meses de AST (terapia de supresión androgenica con aLhRh) de el 1 de diciembre de 1995,a abril del 2001.

fueron incluidos pacientes con APE menor de 10ng-ml, Gleason score menor de 7, o evidencia radiográfica de enfermedad extraprostática. Después de 4.52 años de seguimiento, pacientes que recibieron RTC más AST tuvieron una sobrevida significativamente mayor, baja mortalidad específica de cáncer de próstata, y alta sobrevida libre de terapia de salvamento. Sobrevida 5 años de 88% en el grupo de RTC mas AST vs 78% en el grupo de RTC sola. El rango de sobrevida libre de salvamento a 5 años en el grupo de terapia combinada fue de 82% vs 57% en el grupo de RTC sola. La adición de 6 meses de AST a la RTC confirió una sobrevida total beneficiosa para los pacientes con cáncer de próstata localizado.

Otro estudio llevado a cabo por la universidad de Newcastle en 818 hombres con cáncer de próstata localizado fueron distribuidos en tres grupos, un grupo con RTC sola, otro con RTC más deprivación androgénica con un agonista LhRh (goserelina 3.6 mg cada mes por tres meses y flutamida oral 3 veces al día, 2 meses antes de la radioterapia, y un tercer grupo con RTC mas el mismo régimen por 6 meses. Los resultados de este estudio reportaron que 802 pacientes (98%) fueron elegidos para el análisis, la media de seguimiento fue de 5.9 años. Comparado con los pacientes sin deprivación hormonal aquellos tratados con 3 meses tuvieron significativa mejoría en la falla local 95%. Los pacientes que tuvieron 6 meses del esquema presentaron mejor sobrevida libre de enfermedad, menos incidencia de muerte por cáncer de próstata que los otros dos grupos. La deprivación androgénica según estudios histopatológicos permite disminuir el estadio del tumor y permite una mejoría histopatológica cuando se da meses antes de la radioterapia. Diversos estudios llevados en forma seria sugieren que un corto plazo de menos de 9 meses de aLhRh u otros medios de deprivación androgénica antes y durante la radioterapia en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado quienes tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis tienen una mejoría notable en el control local y distante.

Laverdiere y Cols. Demostraron la erradicación histopatológica del tumor 2 años después de la radioterapia conformacional precedida de deprivación androgénica con aLhRh y 6 meses adicionales.



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

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

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

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia y utilidad de la radioterapia conformacional utilizando agonistas LHRH como inductores en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de próstata etapa clínica T3.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1-Reportar el numero de pacientes que presentan sobrevida sin datos de actividad tumoral ni progresión de la enfermedad.

2-Reportar el porcentaje de pacientes que mostraron datos de progresión y actividad tumoral durante el seguimiento.

3-Determinar el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta completa al tratamiento combinado.

4- Determinar el porcentaje de paciente con respuesta parcial al tratamiento combinado.

5-Reportar el porcentaje de pacientes que no mostraron respuesta al tratamiento.

6-Analizar las causas que propiciaron la falta de respuesta al tratamiento

7- Reportar el número y tipo de complicaciones inmediatas, mediatas y tardías así como la morbilidad generadas por el tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

La terapia combinada de agonistas LHRH mas radioterapia conformacional permite un mejor control local y a distancia y supervivencia libre de enfermedad así como una aceptable respuesta bioquímica ,en pacientes con adenocarcinoma de próstata etapa clínica T3 como primera línea de tratamiento .

## **JUSTIFICACIÓN**

En La Republica Mexicana hasta este momento , no existen estudios previos sobre el manejo del cáncer de próstata etapa clínica T3 utilizando radioterapia conformacional mas análogos LHRH (aLHRH) ,por tanto no hay resultados estadísticos que reflejen la eficacia o la ineffectividad de esta alternativa terapéutica .De allí que se hace necesario realizar un estudio que valide la efectividad de esta terapéutica ,con el objeto de ofrecer una nueva modalidad de tratamiento en forma sistematizada y protocolizada ,contribuyendo de esta forma en mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes , proporcionando estadísticas nacionales que sirvan de base para futuros estudios y protocolos de investigación

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, serie de casos, en pacientes con cáncer de próstata etapa clínica T3, utilizando análogos LHRH de forma neoadyuvante a la radioterapia conformacional.

Se seleccionaron los pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Urología del Hospital General de México, en el período de 1 Junio del 2005 al 1 Enero 2007, los cuales fueron diagnosticado con adenocarcinoma de próstata utilizándose como métodos diagnósticos el ultrasonido transrectal y la toma de biopsia, técnica por sextantes y por saturación en casos seleccionados (presencia de áreas sospechosas), historia clínica completa y estudios de imagen.

A todos los pacientes se les solicitaron exámenes generales, biometría hemática completa, química sanguínea, tiempo de protombina y tiempo parcial de tromboplastina, antígeno prostático específico, los cuales fueron solicitados durante su primera consulta. Se complemento el diagnóstico clínico histopatológico con Tomografía axial computada de pelvis con foco prostático, radiografía AP y lateral de tórax, gamagrama óseo con Tc 99.

Una vez realizado el diagnóstico y etapificado los pacientes se enviaron al Servicio de Radioterapia del Hospital General de Mexico un total de 72 pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata en diferentes etapas clínicas, de estos se seleccionaron 20 pacientes ya que cumplían con los criterios clínicos de etapa clínica T3, pero solamente 16 de ellos tenían el tiempo de seguimiento necesario para ser incluidos en el estudio. Los restantes 4 pacientes fueron excluidos del estudio.

A todos los pacientes seleccionados se les suministro goserelina subcutánea a dosis de 3.6 mg mensual durante seis meses. Al completar las primeras tres dosis de tratamiento hormonal se inicio radioterapia conformacional con un equipo acelerador lineal tipo varian, aplicando dosis de escalamiento con intensidad modulada. El

procedimiento se realizó en varias fases, la primera fase fue la de simulación, el paciente fue llevado al cuarto de simulación donde se obtuvieron varias imágenes y se identificó el área de la neoplasia, dando un margen de seguridad a tejidos peri- prostáticos, se tatuaron en el paciente puntos estratégicos que sirvieron de base para orientar el planeamiento en tres dimensiones (3D). Luego se realizó la Tomografía computarizada, el objetivo en esta etapa, fue obtener el volumen del tumor y valorar los márgenes de seguridad. Posteriormente se realizó la planeación en 3 dimensiones en el que las imágenes obtenidas por la TAC, fueron transferidas a un sistema de planeamiento por un software especial. En esta etapa fueron identificados todos los órganos involucrados en la enfermedad y órganos que representaban riesgos. En seguida se inició el proceso de cálculo de dosis de radiación por volumen, lo cual sería imposible sin este sistema de informática incluidos en el sistema de planeamiento. Se procedió a dar el tratamiento el cual se hizo en 2 fases, en la primera fase se radiaron los relevos ganglionares y el volumen tumoral, en 25 sesiones, con una energía de radiación de 6-18 megabols (MB), de Lunes a Viernes, descansando los Sábados y Domingos. En la segunda fase se radió el volumen tumoral en 12-15 sesiones, con la misma energía de radiación de la 1ra fase, y los mismos días, excepto Sábado y Domingo. Se utilizaron 8 campos de radiación, se administraron en promedio 76 Gy, y la duración total del tratamiento fue de 5 semanas.

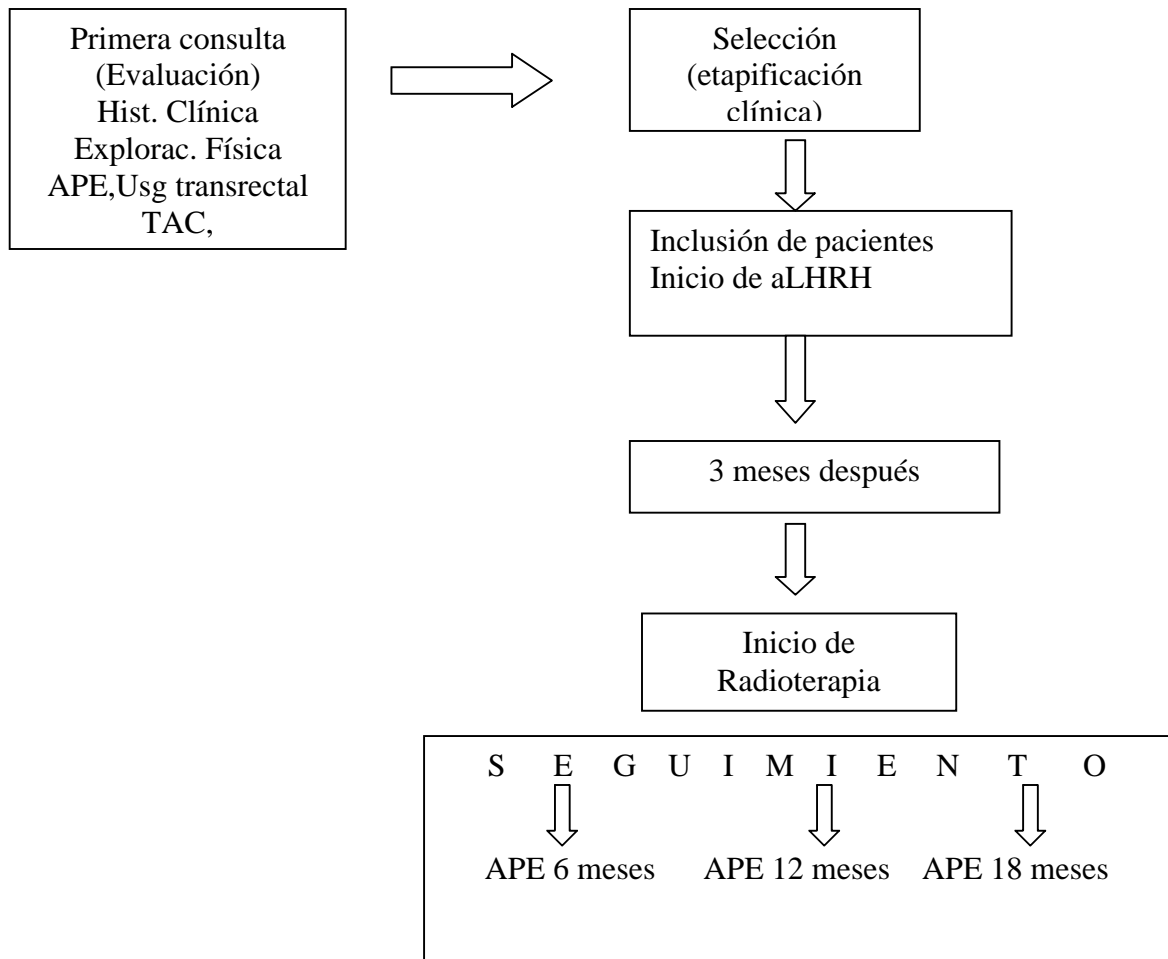
Se procedió a evaluar la respuesta bioquímica al tratamiento utilizando para tal efecto el resultado del antígeno prostático como monitor inicial, luego el posterior a tres meses de tratamiento con aLhRh, el posterior a radioterapia y antígenos de control a los seis, doce y dieciocho meses posterior al inicio del tratamiento.

Se reportó el número de pacientes que presentaron sobrevida libre de enfermedad y sin datos de actividad tumoral así como el número de pacientes que mostraron progresión de la enfermedad con datos de actividad tumoral. Se procedió a determinar el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta completa, parcial o no respuesta al tratamiento combinado, analizando también las causas que propiciaron la falta de respuesta al tratamiento. Se reportaron las complicaciones inmediatas, mediatas y tardías así como morbilidades generadas por el tratamiento.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico se emplearon tablas y graficas de proporción, expresando los resultados a través de frecuencias y porcentajes .Se utilizó un modelo de regresión expresado a través del coeficiente de regresión de los antígenos prostáticos que a su vez fue la variable analizada para determinar fracaso bioquímico o respuesta total o parcial al tratamiento. Se utilizo el modelo utilizado por ROTOG para determinar toxicidad y efectos adversos generados por el tratamiento combinado, los resultados fueron expresados en graficas de proporción.

## FLUJO GRAMA DE SEGUIMIENTO



Se pretende dar continuidad a este protocolo de tratamiento por espacio de 5 años con controles de APE cada 3 meses, tratamiento de las recaídas bioquímicas con aLHRH en caso

de presentarse alguna y estudios de extensión anuales con USG transrectal, Tomografía computarizada y gamagrama óseo.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **VARIABLE**

### **CONCEPTO**

#### **Edad:**

Tiempo transcurrido en años , meses y días desde el nacimiento hasta el momento del estudio.

#### **Etapa clínica T3:**

Pacientes con afección extracapsular de la próstata uni o bilateral (T3a) y con afección de las vesículas seminales (T3b).

#### **Suma de Gleason:**

Sistema que se basa en la apariencia de la arquitectura glandular. Se toma como grado primario, al patrón de cáncer que se observa con mas frecuencia y grado secundario al patrón que se encuentra en segundo lugar . El puntaje gleason se obtiene sumando el grado primario y el secundario .

#### **APE inicia:**

Valor al momento del diagnóstico del antígeno prostático expresado en ng/dl.

#### **APE posterior a radioterapia:**

Valor de antígeno 3 meses posterior a la radioterapia conformacional .

**APE control:** Valor del antígeno a los 6,12 y 18 meses posterior al tratamiento.

**Complicaciones post-aLhRh:** Efectos adversos que presentaron los pacientes por el uso de anti-andrógenos

**Complicaciones pos-RT :** Efectos tóxicos leves, moderados o severos secundarios al uso de radioterapia.

### **DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

**NADIR:** es el valor mínimo expresado en mg/dl que alcanza el antígeno prostático específico posterior a cualquier modalidad de tratamiento .Posterior a radioterapia debe ser de 0.5 ng/dl o menos.

**FRACASO BIOQUIMICO POSTERIOR A RADIOTERAPIA (ASTRO 1997):** es la elevación de tres valores consecutivos de APE posterior al valor nadir, después del tratamiento con radioterapia.

**RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO:** son todos los pacientes que no presentaron fracaso bioquímico y obtuvieron su valor nadir, manteniendo los valores del APE por debajo de este valor nadir durante todo su seguimiento.

**RESPUESTA PARCIAL:** todos los pacientes que tuvieron una reducción del APE llegando hasta el valor nadir (0.5ng/dl), pero en los dos últimos controles del mismo mostraron una elevación

**SIN RESPUESTA:** todos los pacientes que nunca alcanzaron el valor nadir en sus controles con datos de fracaso bioquímico durante el seguimiento.



**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (ASTRO 1997):** pacientes vivos hasta el final del seguimiento, sin datos clínicos ni radiológicos de actividad tumoral

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de cáncer de próstata etapa clínica T3.
- Pacientes sin tratamientos previos
- Pacientes que hallan completado el tratamiento propuesto.
- Aptos para el seguimiento (localizables )
- Ausencia de enfermedad metastásica

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que ya recibieron tratamiento previo.
- Pacientes no localizables.
- Pacientes con enfermedad metastásica demostrable al momento del diagnóstico inicial.
- Pacientes que abandonaron el tratamiento.

## RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1ro de Junio 2005 al 1ro de Enero 2007 se trataron en el servicio de radioterapia del Hospital General de México un total de 72 pacientes con diagnostico de adenocarcinoma de próstata, tanto en etapas tempranas como en etapas tardías de la enfermedad utilizando radioterapia conformacional como primera línea de tratamiento.

De los 72 pacientes tratados, se seleccionaron 20 pacientes los cuales cumplían con los criterios clínicos de cáncer de próstata etapa clínica T3 los cuales se incluyeron en este protocolo de estudio por cumplir con todos los criterios de inclusión . De estos pacientes se incluyeron 16 pacientes, por ser estos los que tenían mayor tiempo de seguimiento

De los pacientes estudiados se obtuvo que el rango de edad fue de 52 a 74 años con una edad promedio de 62.9 años. (Ver tabla #1)

<b>FACTORES</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>%</b>
EDAD		
50-59	5	31.2
60-69	7	43.8
≥ 70	4	25.0

### **Características del Tumor:**

La suma de Gleason tuvo el siguiente comportamiento: Cinco pacientes (31.3%) tuvieron sumatoria de gleason de 2-6, nueve pacientes (56.3%) con gleason de 7 y dos pacientes (12.4%) con gleason de 8-10. De los pacientes con gleason 7, se encontró gleason 3+4 en 4 pacientes y gleason 4+3 en 5 pacientes (ver tabla # 2).

<b>FACTORES</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>%</b>
GLEASON		
2-6	5	31.3
7	9	56.3
3+4	4	
4+3	5	
8-10	2	12.4
TOTAL	16	100

### **SOBREVIDA GLOBAL**

De la población estudiada, 16/16 pacientes (100%) presentaron sobrevida durante los 18 meses de seguimiento, sin datos de actividad tumoral ni progresión de la enfermedad.

### **RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO**

13/16 pacientes (81.25%) presentaron respuesta completa al tratamiento, con descenso progresivo y sostenido del marcador bioquímico hasta alcanzar su valor nadir, manteniendo los niveles de APE por debajo de 0.5 ng/dl en sus controles posteriores. Esto es considerado como una respuesta completa al tratamiento tal y como se describió en la definición de variables.

### **RESPUESTA PARCIAL AL TRATAMIENTO CON FRACASO BIOQUÍMICO TEMPRANO**

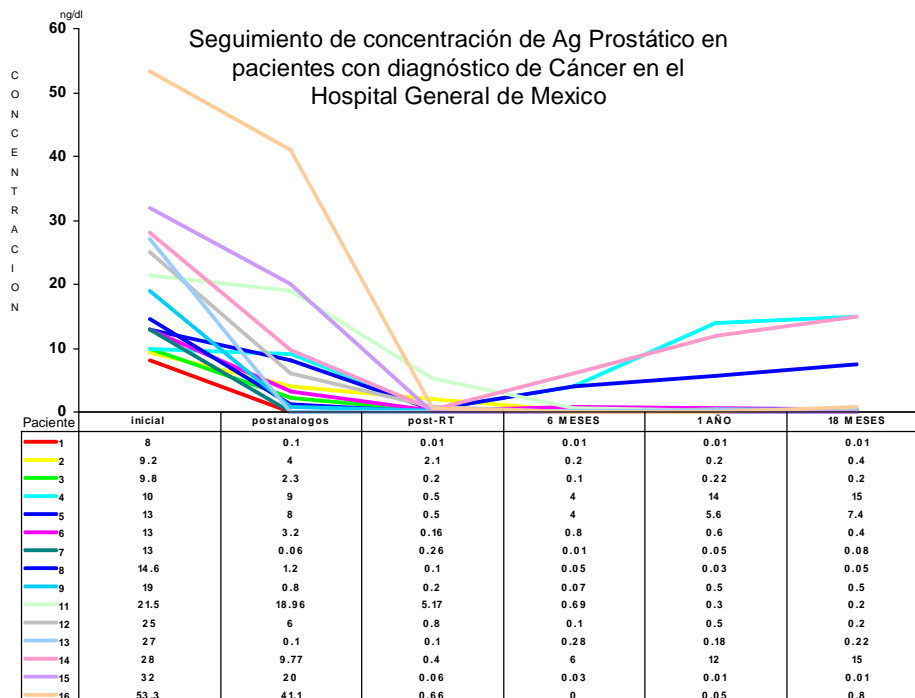
3/16 pacientes (18.75%) presentaron respuesta parcial al tratamiento ,1/3 paciente (33%) tuvo un descenso del marcador bioquímico hasta 0.4 ng/dl posterior a la radioterapia , sin embargo en sus controles posteriores presento un APE de 14 ng/dl a los 12 meses y de 15 ng/dl a los 18 meses. 2/3 pacientes (66%), tuvieron descenso del marcador bioquímico hasta 0.5 ng/dl posterior a la radioterapia ,pero en los controles subsecuentes presentaron elevación del APE ,uno de ellos elevo el APE hasta 15 ng/dl en su ultimo control y el otro hasta 7.4 ng/dl .Esto es considerado una respuesta parcial al tratamiento pero con fracaso bioquímico temprano no totalmente documentado ,ya que faltaría un tercer control de APE , de estar elevado este se consideraría fracaso bioquímico completo . tal y como se describió en la definición de variables .

### **SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

0/16 pacientes (0%) mostró falta de respuesta al tratamiento durante los 18 meses de seguimiento.

Los 13 pacientes que mostraron respuesta completa al tratamiento, alcanzaron su valor nadir después de 12 meses de iniciado el protocolo.

El siguiente gráfico ilustra el comportamiento de cada uno de los pacientes, en relación a la respuesta bioquímica al tratamiento, ilustrando a los pacientes con respuesta total y parcial al tratamiento



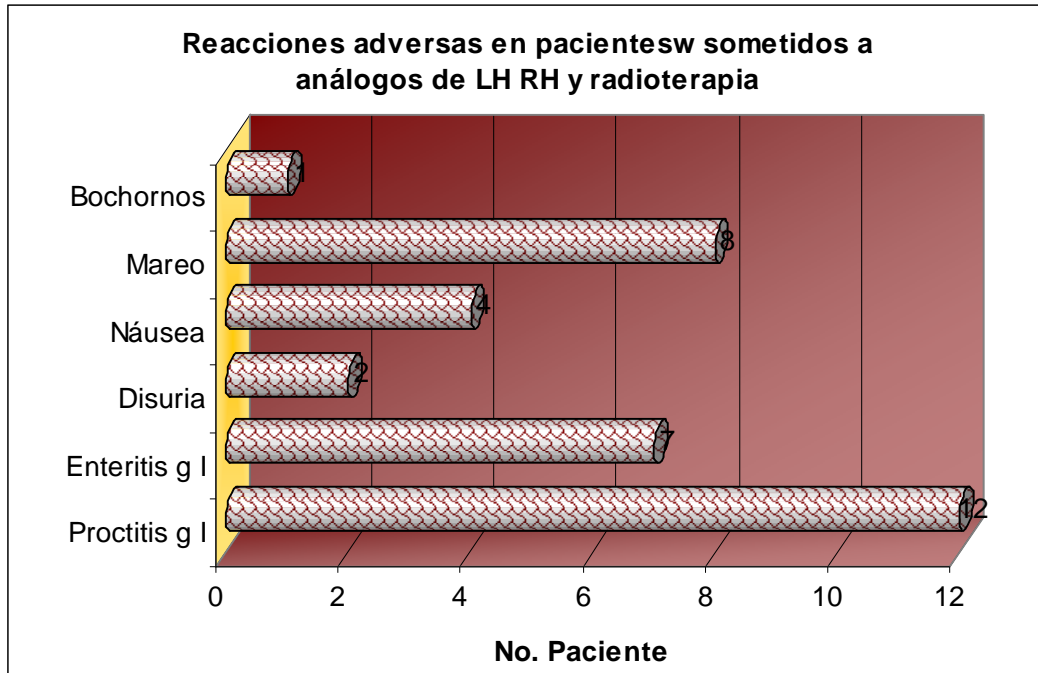
### EFFECTOS ADVERSOS A LA TERAPIA COMBINADA

Los mas frecuentes fueron mareos en 8/16 pacientes (50%), nauseas en 4/16 pacientes (25%), los restantes 4/16 pacientes (25%) permanecieron asintomáticos .Estos síntomas fueron de leve intensidad, de carácter transitorio y se presentaron en los primeros 2 meses de iniciado el tratamiento.

Los efectos secundarios a la RT conformacional fueron leves y basados en la clasificación de la RTOG 7506 y 7706 se consideran grado 1.

Las principales fueron proctitis grado 1 en 12/16 pacientes (75%), enteritis grado 1 en 7/16 pacientes (43.75%), y disuria en 4/16 pacientes (25%). Ninguna de estas

complicaciones afecto la calidad de vida de los pacientes ni el desempeño laboral de los mismos, todas remitieron sin secuelas y fueron tratados de forma sintomática. (Gráfico#2).



## DISCUSIÓN

Existen diferentes modalidades de tratamiento para el cáncer de próstata en sus diversas formas de presentación clínica y sin lugar a dudas la RT conformacional hoy en día representa una forma de tratamiento efectiva, con resultados muy alentadores sobre todo en pacientes con enfermedad localmente avanzada y el enfoque actual en pacientes con enfermedad localizada. La dosis de radiación representa hoy en día un factor importante en el control tumoral del cáncer de próstata. Ha existido una enorme controversia sobre el papel de la supresión androgénica en asociación con altas dosis de RT, o la necesidad de escalar dosis de RT cuando se emplea tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. De acuerdo a los datos de la literatura la cuestión crítica por resolver es si la combinación de ambas modalidades, radioterapia conformada en intensificación de dosis o escalamiento de dosis y la supresión androgénica pueden mejorar los resultados (27).

Los resultados de este estudio revelan que el 81.25% de los pacientes presentaron una excelente respuesta bioquímica al tratamiento y 100% de supervivencia durante los 18 meses de seguimiento. A pesar de que el tiempo de seguimiento es aún corto, estos resultados son muy prometedores cuando se comparan con otras series de hormonoterapia y radioterapia convencional, tal es el caso del estudio reportado por Przegląd Lekarski, realizado en Polonia en el año 2004, que reporta supervivencia libre de recidiva bioquímica y control metastásico a 2 años de seguimiento del 58% en pacientes con cáncer de próstata etapa clínica T3(25), así como los resultados reportados por Zietman y col. con tasas de supervivencia libre de fracaso del 33% a 5 años, o series de hormonoterapia y RT ajustada como la reportada por Zelefsky y col. con tasas de supervivencia libre de fracaso del 35% a 5 años de seguimiento(27,30).

Es importante hacer mención, que los resultados de este estudio, son superponibles a los datos de escalamiento de dosis extensamente publicados por otros centros, confirmando la necesidad de administrar dosis de escalamiento para conseguir el

máximo control del cáncer de próstata .Lo mas interesante es que esta mejoría significativa de los resultados con dosis de escalamiento es evidente en pacientes de alto riesgo (etapa clínica T3), tratados con deprivación androgenica (DA).

Este trabajo ha analizado también el impacto sobre el control bioquímico del empleo de aLHRH de forma neoadyuvante a la radioterapia durante 6 meses. Con un seguimiento de 18 meses, los resultados indican que la adición de aLhRh en pacientes de alto riesgo se asocia con un beneficio significativo en el control bioquímico independientemente de la dosis de radiación. Estos datos son consistentes con importantes ensayos aleatorizados que han demostrado una mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en pacientes con cáncer de próstata de riesgo elevado tratados con hormonoterapia neoadyuvante y RT conformacional, tal y como lo demuestran los resultados publicados por D'Amico y cols. quienes reportan sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 88% cuando se utiliza análogos LHRH por espacio de 6 meses mas RT conformacional en pacientes con cáncer en etapa clínica T3. De igual manera Laverdiere y cols , reportan sobrevida libre de enfermedad a 5 años mayor al 85% en los pacientes que reciben neoadyuvancia con análogos LHRH mas RT conformacional(5,23). .

Es indudable que la interacción entre los aLhRh y radioterapia conformacional tiene un efecto potencializador y citoreductor ,ya que reduce la masa tumoral por medio de un aumento de la apoptosis , lo que se traduce en un mayor control tumoral (1,10,27).Hay estudios que confirman los beneficios hasta hoy inobjtables de la asociación de análogos LHRH de forma neoadyuvante mas RT conformacional ,ejemplo de ello es el estudio RTOG 85-31 el cual compara dos grupos de pacientes con cáncer de próstata etapa clínica T3 , a un grupo se le dio neoadyuvancia con análogos LHRH y al otro grupo no , ambos recibieron RT conformacional con iguales dosis de radiación .El grupo que recibió neoadyuvancia por 4 meses presentó 94% de sobrevida y tasas libre de recurrencia a 5 años , superior al grupo que no la recibieron(7,11).



En cuanto al tiempo adecuado de duración de la terapia de supresión hormonal como tratamiento neoadyuvante a la RT conformacional, no hay consenso. Desde 1977 la RTOG comenzó un ensayo para evaluar este tema y hasta el momento no hay un tiempo de duración definido. Hay estudios que confirman que 6 meses de tratamiento neoadyuvante puede ser suficiente, tal es el caso del estudio realizado en la Universidad de Newcastle en 818 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos, un grupo recibió 3 meses de neoadyuvancia, otro 6 meses, y otro 9 meses, el grupo que recibió 6 meses presentó sobrevida y tasas libres de recurrencia a 5 años >95%, muy superior a los que recibieron solo 3 meses y bastante similar a los que recibieron 9 meses, los autores concluyen que 6 meses de neoadyuvancia es suficiente, con buenos resultados y menos reacciones adversas medicamentosas. Hay autores que proponen hasta 14 meses de neoadyuvancia (24,29,30), pero continúa siendo un punto de discusión en la actualidad. En nuestro estudio, basado en los resultados, los cuales son muy alentadores a pesar del tiempo relativamente corto de seguimiento, proponemos el uso de aLhRh 3 meses antes de la RT conformacional durante la aplicación de la misma y 3 meses posteriores. Un seguimiento estrecho y restitución de la terapia hormonal en caso de recidiva.

En la actualidad en la República Mexicana, no contamos con estudios sobre el tema y en el ámbito internacional aún no existe consenso sobre el mismo.

Otro aspecto importante que analizaremos en este estudio, es el tiempo en que los pacientes alcanzaron el nadir del APE, posterior a la RT conformacional. Tal y como se expresa en los resultados, la mayoría de los pacientes lo alcanzaron después de los 12 meses de iniciado el tratamiento. Crook y cols. en 1998 reportaron que los pacientes que alcanzaban el valor nadir antes de los 10 meses después de la RT presentaban más alteraciones a distancia y mayores tasas de fracasos que aquellos pacientes que alcanzaban el valor nadir después de 12 meses (25,26). De igual manera, Lee y cols en 1996 reportaron que el 75% de los hombres cuyos APE alcanzaron el nadir en menos de 12 meses tuvo metástasis a distancia a los 5 años, en comparación con el 25% de los que tenían un APE que tardó más de 12 meses en alcanzar el nadir ( $P < 0,001$ ), (25).

Kestin (1999) reportó que el 92% de los hombres que alcanzaron el nadir a los 36 meses o más adelante permaneció libre de enfermedad, en comparación con el 30% de los que lo alcanzaron en menos de 12 meses. Es evidente que los pacientes que alcanzan valor nadir después del año del tratamiento tienen mejor pronóstico. En nuestro estudio, a pesar de ser muy alentadores los resultados del nadir al compararlo con las otras series, falta tiempo de seguimiento para poder determinar si el nadir resultó ser predictivo de recurrencia.

En tres de los pacientes estudiados (18.75%) se observó descenso del APE en los primeros meses de la terapia, con aumento del mismo en los dos últimos controles. Sin embargo, hasta este momento no es posible hablar de fracaso bioquímico ya que según la definición consensuada de The American Society for therapeutic Radiology and oncology (ASTRO 1997) se considera fracaso bioquímico cuando hay tres ascensos consecutivos del valor del APE en relación al nadir. Estos pacientes no reúnen en este momento este criterio ya que solo se tienen dos controles de APE elevados hasta el momento del corte del estudio. Por otro lado, es importante mencionar que la radioterapia no es una terapia totalmente ablativa como la cirugía radical o la crioterapia, por lo tanto no produce muerte celular inmediata. Una célula con una lesión post-radioterapia podría sobrevivir entre 18 y 24 meses antes de intentar la división celular infructuosa y morir. Esto explica la razón por la cual puede no alcanzarse el nadir del APE post-RT de forma rápida (25,30). Es importante mencionar que estos pacientes tenían APE inicial  $>$ de 10, suma de Gleason de 7 y etapa clínica T3b. Estos factores al ser considerados como variables independientes tienen un elevado valor predictivo de recurrencia o falla local. Se reporta que pacientes en etapa T3b tienen 30 a 50% de probabilidad de invasión a ganglios pélvicos lo cual aumenta la posibilidad de falla local y a distancia. A pesar de que hasta este momento no se puede considerar como una falla bioquímica la poca respuesta en este grupo de pacientes, es posible que estas variables pudieran tener un efecto negativo en el control de la enfermedad de estos, sin embargo se necesita de más tiempo para evaluar en forma más completa la respuesta al tratamiento.

En relación a las complicaciones generadas por la terapia combinada, estas fueron leves, sin ninguna implicancia de importancia. Utilizando como referencia la escala de toxicidad utilizada por la RTOG 7506 y 7706, los pacientes del estudio presentaron efectos adversos grado 1, los cuales solo requieren tratamiento sintomático. Es importante destacar la ausencia de complicaciones grado 2, 3,4 y 5. Estos datos son comparables de forma favorable con otras series internacionales como la reportada por Przegląd Lekarski en un estudio realizado de 1998 al 2000, con toxicidad grado 1 en el 96% de los pacientes y grado 3 en 4% , ningún paciente con toxicidad tardía , muy similar a lo reportado en nuestro estudio .El M.D Anderson cancer center reporta toxicidad leve en 20% de pacientes tratados con RT conformacional , y el 80% de pacientes sin datos de afección .La RT conformacional a dosis de escalamiento como la reportada por Zapatero A. y col. confirman que esta técnica de tratamiento es segura y efectiva y que además se asocia a una baja incidencia de toxicidad con resultados muy alentadores en cuanto al control locorregional y a distancia en pacientes con enfermedad localmente avanzada .

## CONCLUSIONES

1. La terapia combinada de aLHRH mas RT conformacional demostró un adecuado control bioquímico de la enfermedad con 100% de sobrevida a los 18 meses de seguimiento.
2. El 81.25% de los pacientes mostraron una respuesta completa al tratamiento, lográndose niveles de castración durante el seguimiento.
3. El 18.75% de los pacientes mostraron respuesta parcial a la terapia combinada.
4. Las causas de respuesta parcial fueron APE inicial >de 10, Suma de gleason >7, etapa clínica T3b.
5. Ningún paciente presento fracaso bioquímico hasta el momento del corte del estudio.
6. Los efectos adversos post-aLhRh y post-RT fueron leves, de carácter transitorio y de baja toxicidad.

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Numero de expediente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Etapa clínica \_\_\_\_\_ Grado de gleason \_\_\_\_\_

APE inicial \_\_\_\_\_ APE post-aLhRh \_\_\_\_\_ APE post-radiot \_\_\_\_\_

APE (6meses) \_\_\_\_\_ APE (12 meses) \_\_\_\_\_

APE(18meses) \_\_\_\_\_

Tacto rectal: (hallazgos):

Atrofia testicular si \_\_\_ no \_\_\_

Ginecomastia si \_\_\_ no \_\_\_

Tele de tórax (presencia de metástasis) si \_\_\_ no \_\_\_

Gamagrama óseo (metástasis) si \_\_\_ no \_\_\_ Ubicación \_\_\_\_\_

TAC abdominopélvica Hallazgos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Complicaciones por aLHRH:

Nauseas si \_\_\_ no \_\_\_ Vómitos si \_\_\_ no \_\_\_

Bochornos si \_\_\_ no \_\_\_ Mareos si \_\_\_ no \_\_\_

Disminución de la libido si \_\_\_ no \_\_\_

Complicaciones post-radioterapia;

Diarrea si \_\_\_ no \_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_

GI bajo (cambios en la calidad de hábitos intestinales, dolor abdominal y rectal) si \_\_\_

no \_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_

GU (hematuria microscópica) si \_\_\_ no \_\_\_ Grado \_\_\_\_\_

Hematuria tardía (mas de 90 días) si \_\_\_ no \_\_\_ Grado \_\_\_\_\_

Intestino delgado (diarrea, cólicos, sangrado rectal)

Y grueso

si \_\_\_ no \_\_\_ Grado \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anthony V D'Amico, PhD Judith Manola, .MS .Marian Lofredo et al. Mont Androgen Suppression plus Radiation Therapy vs. Radiation Therapy Alone for patients UIT Clinically Localized prostate cancer .JAMA vol 297, No 7 .2004.
2. Michael J.Zelefsky .ZVI Fuks, Margie Hunt Et al High Dose Radiation Dalivered By intensity modulated conformal Radiotherapy improves .The outcome of localized prostate cancer J.Urol. Vol 166, 876-881.2001
3. Miljenko V Pilepich M.D Kathryn Winter M.S,Collenen A Lawton M.D Androgen suppression Adjuvant to definite Radiotherapy in prostate carcinoma long term results of phase III RTOG 85-31,Journal of international of radiation oncology Biology physics vol 61 ,No 5 April 1 ,2005 .
4. Zelesfky M.J Funks Z ,Happersett L et al . Clinical Experience with intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) In Prostate cancer .Radiotherapy Oncol 55.241-249 20005.
5. Tubiana M. Eschwege F. Conformal Radiotherapy and intensity –Modulated Radiotherapy acta Oncologica 39(5) 555-567.2000.
6. Nutting C. Dearnaley DP ,Webbs S intensity modulated Radiation therapy a clinical review Br. J Radio .73 459-469 .2000.
7. Zhen W .Thompson RB ,Enke C.A. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) .The Radiation Oncologist's Perspective Medical Dosimetry 27:155-159. 2002
8. Glatstein E. et. al Intensity-Modulated Radiation Therapy. The inverse, Thy converse .Sean Radiat Oncol, 12,272 -281.2002
9. Shu H-K G ,Lee TT ,Vignealt E, et al Toxicity following High-dose Three dimensional conformal and Intensity Modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Urology .57:102-107 .20001
10. Hanks GE Pajak TF ,Grignon D ,et al ,Trial of Long –Term Adjuvant Androgen deprivation after neoadjuvant Hormonal Cytoreduction and Radiotherapy in Locally advanced Carcinoma of thy prostate .The Radiation therapy oncology group protocol 92-02 J Clin Oncol Vol 21, 3972-3978 ,20003.
11. Pilepich MV. Winter K Madhu jj et al .Phase III Radiation therapy Oncology group (RTOG)TRIAL 86-10 Of Androgen Deprivation Adjuvant to definitive Radiotherapy in locally Advance carcinoma of the prostate .Radiat Oncol Vol 50 No 5,1243-1252, 2001.

12. Bolla M, González D, Warde P, et al. Improved Survival in patients with locally advance prostate cancer treated with Radiotherapy and goserelina .NE J Med Vol 337: 295-300, 1997.
13. Lawton CA, Winter Murray K et al : Update 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 unfavorably prognosis carcinoma of the prostate .Radiat Oncol Biol phys vol,49 No 4, 937-946,2001.
14. Gleave ME .Goldenberg SL. Chin J. L ,et al .Randomize Comparative Study of 3 versus 8- months neoadjuvant hormonal therapy bbefore radical prostatectomy ,3 years PSA recurrences rates . AUA abstracts 690, 2003.
15. Roach I M DeSilvio M, Jaw ton C ,et al : Phase III comparing whole pelvic v versus prostate only radiotherapy and Neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression radiation .Therapy oncology group 9413 J Clin Oncol Vol 21 No . 10 1904-1911, 2003.
16. Brenner D.J, Curtis RE, Hail E.J, et al second Malignance in prostate carcinoma patients after Radiotherapy compared with surgery cancer 2000 .Vol 88 398-406 2000
17. Chun HJ, lee MJ, Radical Radiotherapy for carcinoma of the prostate J. Korean Soc. Ther Radiol Oncol 19: 40-4 2001.
18. Park SW, Oh DH, Bae HS, Cho BC, Park JH, Han SH. Application of intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)In prostate cancer .J Korean Soc Ther Radiol Oncol ,20.68-72 2002.
19. WWW INEGI COM
20. WWW Uroweb. Org
21. Oh WK, Kantoff PW .Management of hormone refractory prostate cancer current standards and future prospects J Urology 1998. 160: 1220-1229.
22. Patrick C Walsh, Epidemiología, Etiología y prevención del cáncer de próstata, Campbell Urología 8va 3288-3309 Edición 2002.
23. Patrick C Walsh, Tratamiento hormonal del cáncer de próstata .Campbell Urology 8 va 3846-3511 Edición 2002.

24. Mary Frances Mc Aleer, MD Regionally Advanced Adenocarcinoma of the prostate (T3-4N +MO): Management and prognosis .Urology Oncology 494-504 2006.
25. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, et al, 3D conformal radiation therapy for high grade prostate cancer: a multi institutional review .Int J Radiat oncology Biol Phys 2000, 47:335-342.
26. M.A Jiménez Ríos, F.J Ochoa Carrillo y col. Primer Consenso Nacional sobre el Manejo del Cáncer de Próstata T3. Gamo vol 4 Núm 4, Jul-Ago 2005.
27. Zapatero A, García Vicente F, Modollel I, Alcántara P, Floriano A, Cruz Conde, et al, Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding following conformal radiotherapy for prostate cancer, dose volume effect. Int J Radiat Oncol Biol phys 2004, 59(5). 1343-1351.
28. 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.
29. A .Zapatero, A Marín, A Cruz Conde, M. A, López et al, Intensificación de dosis con radioterapia conformacional 3D en cáncer de próstata ¿mas dosis es mejor? Actas Urol España 2005, 29(9), 834-841.
30. Vicini FA. Abner A. Baglan KL, Kestin LL, Martinez A.A, Defining a dose response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001: 51: 1200-1208.