

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**TRATAMIENTO PARA EL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA LOCALMENTE
AVANZADO CON ANÁLOGOS LHRH MÁS RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL
REALIZADO EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, SEGUIMIENTO A TRES AÑOS.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
UROLOGÍA

PRESENTA: DR. JUAN PABLO SÁNCHEZ ALVARADO

ASESOR DE TESIS: DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA

ASESOR DE TESIS: DR. POMPONIO LUJÁN CASTILLA



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**TRATAMIENTO PARA EL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
LOCALMENTE AVANZADO CON ANÁLOGOS LHRH MÁS
RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL REALIZADO EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, SEGUIMIENTO A TRES AÑOS.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
UROLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

PRESENTA: DR. JUAN PABLO SÁNCHEZ ALVARADO.

TUTOR DE TESIS: DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA.

TUTOR DE TESIS: DR. POMPONIO LUJÁN CASTILLA.

Dr. Hugo Arturo Manzanilla García.

Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en Urología

Jefe del Servicio de Urología y Tutor de Tesis

Dr. Pomponio Luján Castilla

Jefe del Servicio de Radioterapia y Tutor de tesis

Dr. José Francisco González Martínez.

Jefe de Enseñanza del Hospital General de México O.D.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Gracias por la vida que me has dado, por la oportunidad de estudiar esta carrera y poner en mi vida a gente tan valiosa que siempre me apoyó.

A MI ESPOSA: Gracias Yeri por ser mi esposa, por estar a mi lado, haberme apoyado en estos cinco años que estamos juntos y unidos para toda la vida, gracias porque sé que para ti fue difícil salir de tu casa y venir a esta ciudad y enfrentarnos a tantas cosas diferentes. Gracias XOXO

A MI HIJA PAULA: Que desde pequeña tuviste que enfrentarte a otra ciudad donde no conocíamos a nadie y que esperabas mucho tiempo en escuela para poder vernos, pero gracias a ti tuve fuerza y coraje para salir adelante.

A MIS PAPAS: Gracias por recibir siempre su apoyo incondicional, por decirme que me esforzara más para ser un buen profesionalista, por todos los esfuerzos que siempre hicieron para que yo saliera adelante, porque siempre me fueron guiando con cariño y por todo su amor sincero.

A MIS HERMANOS: A todos gracias por depositar su confianza en mí, por sus consejos y apoyo.

A MIS SUEGROS: Gracias por siempre estar pendiente de todos, por venir desde tan lejos a cuidar a mi familia, siempre estaré en deuda con ustedes. Gracias por el apoyo para realización de la tesis

A CARMINA, CAMI Y GUS: Por su apoyo desde Juaritos.

A MIS MAESTROS: Por su enseñanza, por dejarnos aprender y por su amistad.

A MIS COMPAÑEROS: Que en nuestro caminar por la residencia vivimos juntos muchas experiencias que serán inolvidables en nuestras vidas.

CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
MARCO TEÓRICO.....	11
OBJETIVOS.....	20
HIPÓTESIS.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
FLUJOGRAMA.....	24
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	39
ANEXOS.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	

RESUMEN

El tratamiento para el cáncer de próstata localmente avanzado es muy controversial, la terapia combinada con análogos de hormona liberadora de hormona leuteinizante (LHRH) más radioterapia, para este estadio clínico es una opción. El objetivo de este estudio tiene como finalidad evaluar los resultados de la aplicación de los análogos LHRH más radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D) en un grupo de pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado, realizado en el Hospital General de México. En el periodo de septiembre 2004 a octubre 2005 en la consulta externa del Hospital General de México, se revisaron pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata etapa T3 y a los cuales fueron tratados con terapia combinada a base de goserelina mensual durante 6 meses, 3 meses previos a radioterapia conformacional tridimensional y por 3 meses más una vez iniciada la misma. Se administró una dosis total de radiación entre 72 a 75.60 Gy. Se dio seguimiento con APE durante 3 años de seguimiento. Como resultado la supervivencia global fue de 100%, con respuesta completa al tratamiento de 81.81% y con respuesta parcial al tratamiento y fallo bioquímico 18.18%. En general los efectos adversos por el tratamiento fueron bien tolerados por los pacientes.

El tiempo breve de seguimiento realizado en el estudio, lo pequeño del tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo comparativo, constituyen limitantes para establecer con certeza conclusiones sobre la efectividad del tratamiento, sin embargo los resultados en el tiempo de observación, lo colocan como una alternativa de tratamiento observando una supervivencia global del 100% en los pacientes estudiados, con una respuesta completa del 81.81% de los pacientes y respuesta parcial con fallo bioquímico en el 18.18% de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la cuarta neoplasia más común a nivel mundial y ocupa el segundo lugar como causa de muerte después de cáncer de pulmón (1). En México el cáncer de próstata fue la segunda causa de mortalidad por tumores malignos en 1998 (2). El cáncer de próstata es una neoplasia maligna que se presenta en hombres de edad avanzada, su ocurrencia se incrementa rápidamente después de los 50 años y la mediana de edad al momento del diagnóstico es de 72 años (2).

En 1979 fue purificado el antígeno prostático específico de tejido prostático, pero su significancia clínica se hizo evidente hasta 1980 cuando se reportó por primera vez que podría ser un marcador potencialmente útil para cáncer de próstata, superando al tacto rectal en la detección de cáncer en etapas tempranas (3,4). Este ha permitido la detección oportuna del cáncer de próstata observándose un aumento en la incidencia de etapas iniciales y disminución de etapas avanzadas.

Históricamente el cáncer localmente avanzado de próstata ha sido definido como un tumor que sale fuera de la próstata, documentado por examen digital rectal o por estudios de imagen (5). Según AJCC/UICC 2002, la etapa T3 se define como tumor que sobrepasa la cápsula prostática y se divide en T3a (extensión extra capsular uni o bilateral) y T3b (invasión de vesículas seminales).

El manejo del cáncer localmente avanzado resulta difícil y controversial, se acepta que en esta etapa clínica no son candidatos ideales para prostatectomía radical, ya que el 30 al 50% de ellos tendrán invasión linfática. Sin embargo, en años recientes se está tomando interés en la prostatectomía radical para pacientes con enfermedad localmente avanzada, con APE menor de 20 ng/ml, gleason menor o igual de 8 y expectativa de vida mayor de 10 años (6,7).

En las últimas dos 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, fundamentalmente la intensificación de dosis de radiación con nueva tecnología de

radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D). Los resultados de múltiples estudios monoinstitucionales y multi-institucionales de escalada de dosis con RTC-3D han demostrado de forma consistente una mejoría en el control bioquímico y control local cuando se elevan las dosis de radiación (8). Así mismo, la combinación de radioterapia más hormonoterapia con aLHRH se encuentra ganando mayor popularidad. Existe evidencia científica que el uso combinado de hormonoterapia y radioterapia logra un mejor control regional y a distancia, sin embargo hay poca información acerca de dichas combinaciones.

En México, existen pocos centros que realizan tratamiento a base de RTC-3D como otra alternativa para pacientes con cáncer de próstata y hasta ahora no existe ningún estudio que nos permita tener referencias estadísticas en pacientes tratados con esta modalidad.

En el Hospital General de México, se cuenta con un equipo de radioterapia con acelerador lineal con técnica conformacional, brindando otra alternativa de tratamiento para los pacientes.

Esta tecnología avanzada permite adaptar la radioterapia a las estructuras anatómicas de cada paciente. Con la ayuda de imágenes tridimensionales computarizadas de la próstata, la vejiga, el recto, pene y acetábulos de fémur, es posible orientar el haz de radiación exactamente ("conformarlo") al área afectada. De esta forma llega menos radiación a los tejidos normales circundantes. Actualmente hay dos niveles de radioterapia conformacional: radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D), y radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existen múltiples opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localmente avanzado, dentro de las cuales se encuentran observación y manejo expectante, prostatectomía radical, radioterapia externa y conformal, deprivación androgénica y uso de terapias combinadas como terapia hormonal más cirugía y terapia hormonal más radioterapia, sin que exista aún un consenso el cual coloque como la mejor alternativa de tratamiento a alguna de las opciones anteriormente mencionadas. Sin embargo el uso de análogos LHRH más RTC-3D se encuentra ganando popularidad para el tratamiento de esta etapa clínico.

En nuestro país no existen estudios reportados para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con aLHRH más RTC-3D, por lo cual es importante reportar cuales son los resultados alcanzados en el grupo de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o etapa clínica T3, tratados con terapia combinada a base de aLHRH + RTC-3D en el Hospital General de México.

MARCO TEÓRICO

La amplia difusión en la utilización del antígeno prostático específico, ya sea dentro de campañas de detección o al margen de las mismas, ha implicado un cambio en las características del cáncer de próstata que se diagnostica en la actualidad. Según el registro de CaPSURE y utilizando los criterios de riesgo propuestos por D'Amico (10), se ha pasado de un porcentaje del 30% en el periodo 1989-1990 a uno del 47% en el periodo 2001-2002 de pacientes afectados de carcinoma de próstata de bajo riesgo. El riesgo intermedio ha pasado de un 34% en el 1989-1990 a un 37% en el 2001-2002, mientras que el alto riesgo ha disminuido dramáticamente, pasando de un 36% en los años 1989-1990 a un 16% en el periodo 2001-2002 (11).

El diagnóstico temprano del cáncer de próstata en Estados Unidos, aumento significativamente entre 1988 y 1992 debido al advenimiento del antígeno prostático específico (9); esto favoreció el desarrollo y evolución de diferentes líneas de manejo de acuerdo con el estadio de la enfermedad.

Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico está reconocido como el indicador tumoral más útil de los disponibles en la práctica clínica y su uso es muy frecuente para el diagnóstico, estadificación y el seguimiento del carcinoma prostático. El nivel del APE en los casos de carcinoma de próstata está en relación directa con su estadio anatomopatológico y la posibilidad de que el tumor este circunscrito a la próstata disminuye en forma lineal con el mayor aumento del APE; sin embargo su elevación no predice en forma segura la afectación extracapsular, afección de vesículas seminales y ganglios linfáticos, así como metástasis (12).

Cáncer de próstata localmente avanzado (Etapa clínica T3)

La AJCC define al estadio T3a como extensión tumoral extracapsular unilateral o bilateral y T3b como extensión dentro de las vesículas seminales, se conoce también como cáncer de próstata localmente avanzado. Los análisis de The National Cancer Data Base acerca de 51,459 pacientes diagnosticados durante 1998, revelaron que 10.5% fueron clasificados como estadio III (T3 N0 M0) y cualquier Gleason (AJCC). Actualmente cerca de 23,000 pacientes son diagnosticados anualmente con cáncer de próstata localmente avanzado en Estados Unidos (13,14).

El manejo de este estadio en la actualidad es muy controversial, la prostatectomía radical no es ampliamente aceptada por la probabilidad que técnicamente no sea factible realizar, alta morbilidad y 30 a 50% de probabilidad de existir nódulos positivos.

Según las guías europeas del 2007 se puede ofrecer las siguientes modalidades de tratamiento

Tabla 1. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2007

Tratamiento T3	
Observación	Pacientes asintomáticos T3, bien diferenciado o moderadamente diferenciado y una expectativa de vida < 10 años.
Prostatectomía radical	Pacientes seleccionados con T3a y una expectativa > 10 años, APE < 20 ng/ml, Gleason \leq 8.
Radioterapia	T3 con > de 5 a 10 años de expectativa de vida, dosis escalada > 70 Gy. La combinación con hormonoterapia es recomendada cuando no está disponible
Hormonoterapia	Pacientes sintomáticos con T3-T4, APE > 25 ng/ml.
Terapia combinada	Combinación de radioterapia más hormonoterapia parece ser mejor opción.

Tabla 2. Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN 2008

Riesgo de recurrencia	Terapia inicial
Alto (T3a, Gleason > 8 ng, APE > 20ng)	<p>Hormonoterapia por 2 o 3 años más Radioterapia (RTC-3D/IMRT).</p> <p>Radioterapia más neoadjuvancia con deprivación androgénica por corto tiempo (4 a 6 meses).</p> <p>Prostatectomía radical + linfadenectomía (pacientes con bajo volumen tumoral, no fijo).</p>
Alto riesgo (T3b-T4)	<p>Deprivación androgénica + radioterapia (3-D/IRMT)</p> <p>Deprivación androgénica</p> <p>Prostatectomía radical + linfadenectomía</p>

En México, en el año del 2005, se encuentra reportado el primer consenso nacional sobre el manejo de cáncer de próstata en etapa clínica T3, en donde un grupo de urólogos especializados en el tratamiento de cáncer de próstata se reunieron con el objetivo de establecer nuevos y actualizados criterios y lineamientos de tratamiento para esta etapa clínica. Las principales opciones terapéuticas en dicho artículo son vigilancia, bloqueo androgénico, prostatectomía radical, telerradioterapia y quimioterapia (15).

OPCIONES TERAPEUTICAS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA T3 CLÍNICO

Prostatectomía radical

La prostatectomía radical en este estadio clínico es muy controversial. En tumores extracapsulares la prostatectomía radical en muchas ocasiones no ofrece la escisión total del tumor; alta morbilidad y alto riesgo de recurrencia local puede asociarse con este estadio clínico, así como metástasis a nódulos linfáticos o a distancia (18,19).

Está descrito que cuando el cáncer se extiende más allá de la próstata en la palpación y llega a los surcos laterales o vesículas seminales hay metástasis en los ganglios linfáticos en 30 a 50% de los pacientes. El objetivo del tratamiento en esta etapa no solo debe consistir en la prolongación de la supervivencia sino también en el control de la progresión local del tumor y en la mejoría de la calidad de vida.

Radioterapia

Era considerada como una modalidad de tratamiento de mucho valor hasta el advenimiento de la terapia hormonal y radioterapia conformacional, en donde se ha logrado disminuir los efectos de toxicidad. En la actualidad ya no es usada como monoterapia ya que los resultados de estudios son muy pobres (20).

Recientemente con la aparición de los aceleradores lineales y la aparición de la radioterapia conformacional la cual permite dosis escaladas mayores, nuevamente tiene una nueva aceptación el uso de radioterapia. Actualmente hay dos niveles de radioterapia conformacional: radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

La RTC-3D desde su aparición en los años ochenta ha revolucionado los tratamientos para cáncer de próstata, permitiendo mayor dosis a la glándula prostática y menor daño tóxico a órganos

vecinos, recto, vejiga y cabezas femorales y logrando aumentar aún más las dosis con radioterapia conformal con intensidad modulada.

Varios estudios muestran una mejoría importante disminuyendo la recaída bioquímica con las dosis escaladas, de 68Gy a 78 Gy, sin aumentar de manera importante los efectos adversos de estas dosis.

Radioterapia conformacional

En la actualidad la imagenología mejorada y el uso de software de planeación de tratamiento pueden garantizar que el campo de tratamiento se sitúe con exactitud. Esta radioterapia de conformación implica el diseño de bloques a partir de imágenes de TAC reconstruidas según se visualizan desde la posición del rayo. Las vistas desde el ojo del haz pueden generarse para diseñar composiciones de haces oblicuos y fuera del plano o co-planares.

Todo este método se conoce como radioterapia conformacional. Los beneficios adicionales de esta técnica comprenden la capacidad de calcular las dosis en tres dimensiones, capacidad de generar exhibiciones de dosis tridimensionales e histogramas de magnitud de dosis, que permiten reconocer los llamados puntos calientes y fríos (zonas con exceso y con falta de dosis) mientras que además permite respetar relativamente órganos vecinos. Se dividen en varias fases para obtención de datos.

Fases de la radioterapia conformacional

1). Fase de simulación: en esta fase el paciente es llevado al cuarto de simulación donde se obtienen imágenes por tomografía, identificando el área de la neoplasia y dando un margen de seguridad a los tejidos periprostáticos, son tatuados puntos estratégicos que servirán de base para orientar el planeamiento en tres dimensiones.

2). Fase tomográfica: el objetivo de esta fase es obtener el volumen del tumor y valorar márgenes de seguridad en órganos vecinos.

3). Fase de planeamiento en tres dimensiones: con las imágenes obtenidas en TAC, son transferidas al software para su planeación. Son identificados los órganos involucrados en la enfermedad. Se inicia el proceso de cálculo de dosis de radiación por volumen.

4). Tratamiento: se inicia 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.

Hormonoterapia

Ya que se tiene una dependencia hormonal en el cáncer de próstata, la deprivación androgénica en combinación con la radiación tiene un lugar importante en las últimas décadas.

El uso de hormonoterapia disminuye el riesgo de metástasis a distancia, por esterilización de micrometástasis presentes al momento del diagnóstico.

El uso de hormonoterapia induce la apoptosis.

Los aLHRH producen una elevación inicial de hormona leuteinizante (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 aLHRH han demostrado en estudios controlados ser tan eficaces como en la orquiectomía. La elevación inicial transitoria de testosterona asociada con los análogos 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 análogos LHRH son: disfunción eréctil, disminución de la libido, atrofia testicular y bochornos.

Los análogos de LHRH son de gran utilidad como terapia neoadyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Terapia combinada con análogos LHRH más radioterapia

La deprivación androgénica ha demostrado sensibilización a la radioterapia, efecto sinérgico superior, favorece además la apoptosis incrementando el efecto citotóxico de la radiación.

D'Amico et al. reportaron entre diciembre 1995 abril 2005, 206 pacientes con estadio clínico T2 N0 M0, fueron asignados en forma aleatoria para recibir radioterapia sola (RTC 3D) o en combinación con terapia hormonal (aLHRH + Flutamida). Después de 4.5 años de seguimiento, los pacientes que recibieron RTC + deprivación androgénica, tuvieron una sobrevida mayor, baja mortalidad específica de cáncer de próstata y alta sobrevida libre de terapia de salvamento. Como conclusiones la adición de 6 meses de deprivación androgénica a la radioterapia resulta en el incremento de la sobrevida global en hombres con cáncer de próstata localizado pero con riesgo desfavorable (22).

El grupo de RTOG en su estudio 85-31, 977 pacientes con estadio clínico T3 (57%), postradical con márgenes positivos o vesículas seminales tomadas (15%) o con ganglios positivos (28%). La asignación aleatoria fue en dos brazos, radioterapia externa y goserelina durante todo el seguimiento y solo radioterapia externa para el segundo brazo. Los resultados mostraron importante mejoría en el control local, bioquímico y de metástasis a distancia, siendo estadísticamente significativo, no así en la sobrevida global (23).

En otro estudio llevado por RTOG 8610, 471 pacientes con cáncer de próstata con estadio clínico T2b o mayor, fueron asignados en forma aleatoria para recibir radioterapia externa sola vs goserelina más radioterapia 2 meses antes y 2 meses durante la radioterapia. Igualmente se vio mejoría en el control local, bioquímico y metástasis a distancia, sobre todo en los pacientes con gleason menor de 6 (24).

La organización europea de investigación para el cáncer de próstata (EORTC) en un estudio llevado por Dr. Bolla et al, estudio 22863, reporta una mejoría en la sobrevida global para pacientes que recibieron 3 años de goserelina y un mes de acetato de ciproterona vs pacientes que recibieron solo radioterapia externa 70 Gy. El control local y la sobrevida libre de metástasis fueron estadísticamente significativa (25).

RTOG protocolo de estudio 92-02, los pacientes fueron incluidos con estadio T2-T4, APE menor de 150 ng/ml sin evidencia de enfermedad metastásica a ganglios y a distancia. Todos los pacientes recibieron radioterapia externa en promedio 70 Gy. Todos los pacientes recibieron goserelina 2 meses antes de iniciar la radioterapia y se continuó hasta finalizar la radioterapia (4 meses en total) al igual que flutamida 250 mgs 3 veces al día. 1521 pacientes fueron asignados en forma aleatoria, 763 pacientes no recibieron otra terapia y 758 recibieron goserelina mensual por 2 años más. Los resultados mostraron mejoría en todos los puntos críticos a favor del tratamiento a largo plazo con la goserelina excepto en la sobrevida global donde la p no fue significativa, sin embargo en el grupo de con gleason mayor de 8 si se mostró mejoría de forma significativa en la sobrevida global en los pacientes tratados con goserelina por 2 años (26).

RTOG 94-13, es llevado con pacientes con estadio clínico T1b a T4, recibiendo todos los pacientes 4 meses de bloqueo hormonal total (goserelina y flutamida). Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos: el primero 2 meses de Bloqueo hormonal total antes y 2 meses después durante la radioterapia y el segundo grupo 4 meses posterior a término de radioterapia. Con un seguimiento de 4.8 años se demostró diferencias significativas en control local, a distancia y control del antígeno. Sin embargo no se evidencia diferencia en sobrevida global en pacientes con score de gleason 8 o más, pero si en pacientes con gleason menores a 6.

Observación y espera vigilante para estadio localmente avanzado

El término se refiere a la estrategia de postergar el tratamiento hasta que este es requerido. Los pacientes que pueden manejarse con esta opción de tratamiento deben ser seguidos cuidadosamente y está indicado para pacientes asintomáticos con cáncer de próstata bien diferenciado o moderadamente diferenciado y una expectativa de vida menor de 10 años (16). Existen estudios no asignados en forma aleatoria, donde se demuestra que el tratamiento hormonal temprano puede disminuir la aparición de metástasis. En un estudio realizado por Adolfsson en 50 pacientes asintomáticos con adenocarcinoma de próstata bien o moderadamente diferenciado, en etapa clínica T3 N0 M0, fueron seguidos durante 169 meses. La sobrevida específica por cáncer a 5 y 10 años fue de 90% y 74% respectivamente y la probabilidad de continuar sin tratamiento en 5 y 10 años de 40 y 30% respectivamente. Los autores concluyen que la espera vigilante es una opción de tratamiento para pacientes selectos con cáncer de próstata en estadio T3, bien o moderadamente diferenciados y con una expectativa de vida menor de 10 años (17).

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar los resultados de la aplicación de la terapia combinada a base de análogos LHRH más Radioterapia Conformacional Tridimensional en un grupo de pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado o estadio clínico T3, tratados en el Hospital General de México.

Objetivos específicos

- Reportar porcentaje de pacientes con sobrevida global durante los 36 meses de seguimiento.
- Reportar porcentaje de pacientes con sobrevida libre de enfermedad durante los 36 meses de seguimiento.
- Reportar el número de pacientes que mostraron datos de progresión de la enfermedad y actividad tumoral durante los 36 meses de seguimiento.
- Determinar el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta completa al tratamiento de análogos LHRH más radioterapia conformacional.
- Determinar el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta parcial al tratamiento de análogos LHRH más radioterapia conformacional.
- Determinar el porcentaje de pacientes que no mostraron respuesta al tratamiento de análogos LHRH más radioterapia conformacional.
- Reportar efectos adversos presentados durante el tiempo de seguimiento relacionados al tratamiento.

HIPOTESIS

La terapia combinada con análogos LHRH más RTC-3D permite un mejor control locoregional y a distancia, así como una mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital General de México se cuenta con equipos de radioterapia de vanguardia, que permiten hoy en día, brindar al paciente dosis de radiación mayores logrando un mejor control de la enfermedad, con menores efectos adversos en órganos vecinos.

Aunque hoy en día existe en la literatura mundial estudios que demuestran la eficacia de la terapia combinada, en la actualidad en México, no existen reportes en la literatura de pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado, tratados con terapia neoadyuvante con análogos de LHRH más el uso de radioterapia conformacional, lo cual establece la necesidad de dar seguimiento a este grupo de pacientes y documentar la evolución de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se realizó estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, en pacientes con adenocarcinoma de próstata localmente avanzado etapa clínica T3, tratados con terapia combinada a base de análogos LHRH más radioterapia conformacional, con un seguimiento de 36 meses.

Universo. Se seleccionaron pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Urología del Hospital General de México, durante el periodo comprendido de septiembre 2004 hasta octubre del 2005, que se les realizó el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, mediante historia clínica, exploración física con tacto rectal, antígeno prostático específico elevado, con realización de biopsia guiada por ultrasonido transrectal con técnica de sextantes y estudios de gabinete de extensión.

A todos los pacientes se les solicitó estudios de laboratorio química sanguínea de 3 elementos, biometría hemática, antígeno prostático específico, exámen general de orina durante su primera consulta y al tener el resultado histopatológico se complementó el diagnóstico con tomografía axial computada con foco prostático, gamagrama óseo con tecnecio 99 y tele de tórax.

Muestra. La muestra se conformó con los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localmente avanzado o estadio clínico T3. A todos los pacientes se les aplicó acetato de goserelina subcutánea en la pared anterior del abdomen a una dosis de 3.6 mg mensual, durante 6 meses. Al cumplir la tercera dosis con goserelina, se enviaron los pacientes al servicio de radioterapia del Hospital, donde se les inició radioterapia conformacional tridimensional de la siguiente forma:

- a) Fase de simulación
- b) Fase tomográfica
- c) Fase de planeación en tres dimensiones
- d) Tratamiento

A cada uno de los pacientes se le aplicó una dosis total de 72-75.60Gy de la siguiente forma:

.La primera fase de radioterapia fue la de simulación, llevando al paciente al cuarto de simulación donde se obtuvieron varias imágenes tomográficas y se identificó el área de la neoplasia, dando un margen de seguridad a tejidos periprostáticos. La segunda fase su objetivo obtener el volumen del tumor y valorar los márgenes de seguridad por medio de tomografía computarizada. Posteriormente las imágenes obtenidas por la TAC, se transfieren a un software especial donde se realizó la planeación tridimensional. En esta etapa se identificó el órgano blanco (próstata) y órganos vecinos en riesgo, se realizó el cálculo de dosis de radiación por volumen, disminuyendo de manera importante la radiación en órganos vecinos. Se inició el tratamiento con radioterapia el cual se administró con equipo acelerador lineal VARIAN EX 21, en dos fases, la primera se radiaron los relevos ganglionares y el volumen tumoral, dosis de 45 Gy en 25 sesiones con una energía de radiación de 6-18 MeV, de lunes a viernes. En la segunda fase se radió el volumen tumoral en 15 a 17 sesiones, con una energía de radiación similar a la de la primera fase, de lunes a viernes. Se utilizaron 8 campos de radiación y alcanzándose dosis totales de 72 a 75.60 Gy, la duración total de tratamiento fue de 8 a 9 semanas.

SEGUIMIENTO

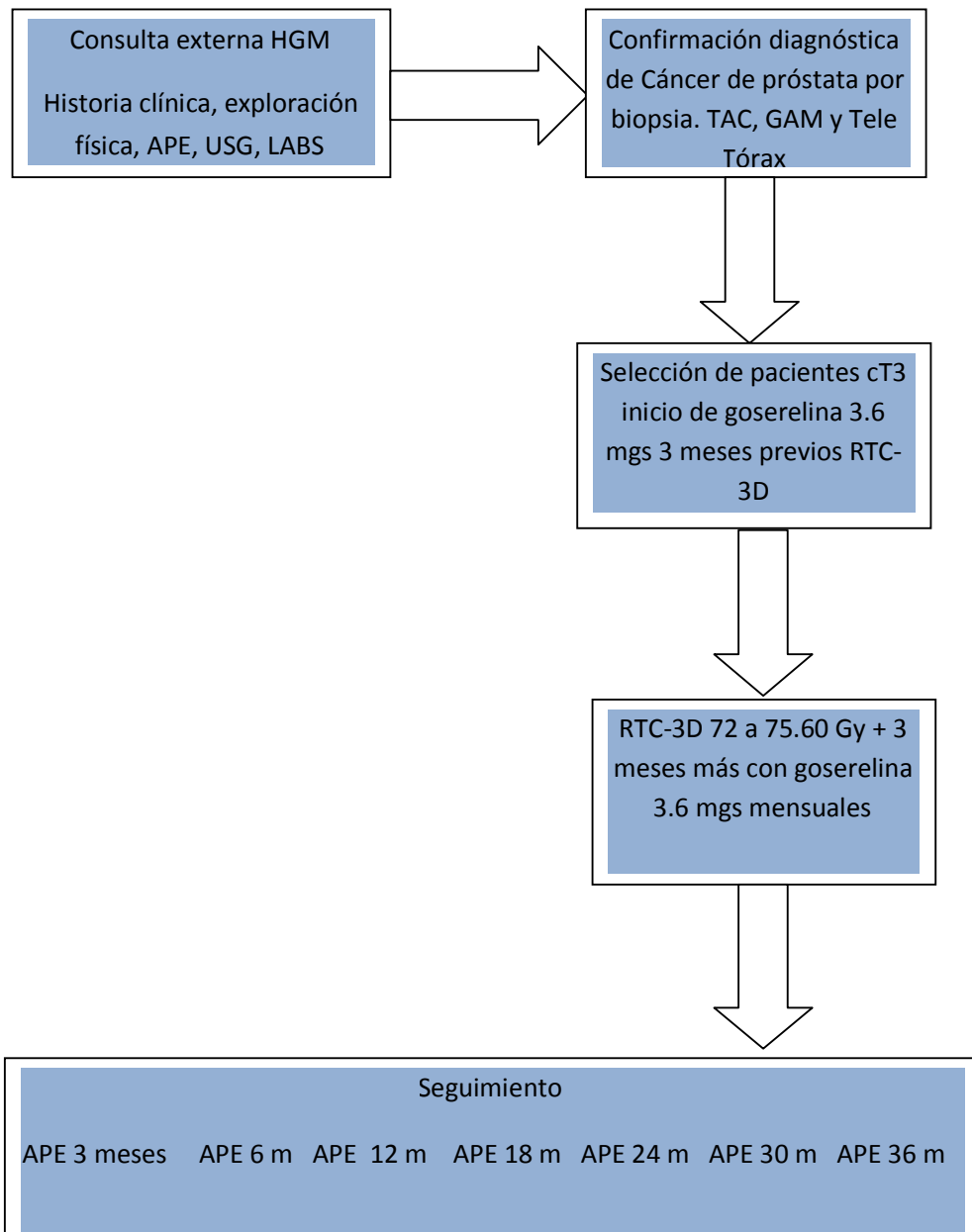
A cada uno de los pacientes se procedió a evaluar la respuesta bioquímica al tratamiento utilizando al antígeno prostático como monitor inicial, a los tres meses de tratamiento con aLHRH, a los 3 meses del término de la radioterapia y posteriormente antígenos prostáticos de control a los seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta y treinta seis meses posteriores al inicio de tratamiento.

Se determinó la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad durante los 36 meses de seguimiento, así como el número de pacientes que mostraron progresión de la enfermedad. Se determinó el porcentaje con respuesta completa, parcial o nula al tratamiento combinado y se reportan el número y tipo de complicaciones durante el seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico se emplearon tablas y gráficas 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 o nula al tratamiento. Se utilizó el modelo utilizado por RTOG para determinar la toxicidad y efectos adversos generados por el tratamiento combinado, los resultados fueron expresados en gráficas de proporción.

FLUJOGRAMA



ANALISIS DE RESULTADOS

Se analizaron los resultados tomando como base el estadio clínico T3. Primero se analizaron los resultados combinando el estadio clínico + el antígeno prostático específico, dividiéndose en grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, con valores de APE <10, 10-20, >20, respectivamente; en segundo lugar se analizaron los resultados combinado el estadio clínico + la suma de gleason, dividiéndose en grupos de bajo riesgo gleason <6, riesgo intermedio 7 y alto riesgo gleason >8. Finalmente se intentó agrupar las variables con estadio clínico + antígeno prostático específico + suma de gleason, sin embargo no fue posible ya que existen pacientes con gleason >8 y antígeno prostático < 10. Por lo cual este grupo de pacientes se analizó en forma conjunta.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

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

Adenocarcinoma de próstata localmente avanzado o etapa clínica T3: Pacientes con afección extracapsular de la próstata unilateral o bilateral (T3a) y con afección de las vesículas seminales (T3b).

Escala 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 más frecuencia y grado secundario al patrón que se encuentra en segundo lugar.

Suma de Gleason: El puntaje de gleason se obtiene sumando el grado primario y el secundario y el valor mayor de esta suma es de diez.

Antígeno prostático específico inicial: Valor del antígeno al momento del diagnóstico expresado en ng/ml.

Antígeno prostático específico de control: Valor del antígeno prostático específico a los tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta y treinta y seis meses posterior al tratamiento.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

Nadir: es el valor mínimo del antígeno prostático expresado en ng/dl que alcanza posterior a cualquier modalidad de tratamiento. Posterior a radioterapia debe ser igual o menor de 0.5ng/dl.

Sobrevida global: es el tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece durante un seguimiento.

Sobrevida libre de enfermedad (ASTRO 1997): pacientes vivos hasta el final del seguimiento, sin datos clínicos ni radiológicos de actividad tumoral.

Fracaso bioquímico posterior a la radioterapia (según 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 manteniendo los valores del APE por debajo de nadir durante todo su seguimiento.

Respuesta parcial al tratamiento: todos los pacientes que tuvieron una reducción del APE llegando hasta el valor nadir (0.5 ng/dl), pero en los últimos dos controles del mismo muestran elevación del antígeno.

Sin respuesta al tratamiento: todos los pacientes que nunca alcanzaron el valor nadir en sus controles con datos de fracaso bioquímico durante el seguimiento.

Complicaciones por el uso de aLHRH: Efectos adversos que presentaron los pacientes por el uso de tratamiento hormonal.

Complicaciones postradioterapia: Efectos tóxicos leves, moderados o severos, secundarios al uso de radioterapia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de adenocarcinoma de próstata localmente avanzado.
- Ausencia de enfermedad metastásica.
- Pacientes que no hayan recibido tratamientos previos.
- Pacientes que hayan completado el tratamiento propuesto.
- Pacientes localizables para poder realizar seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

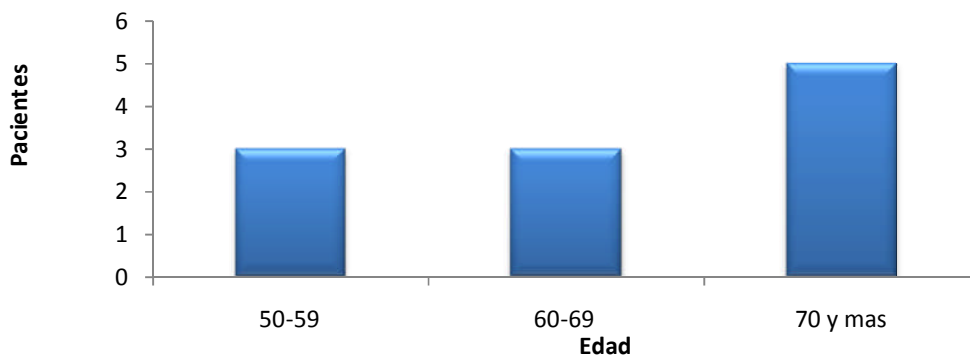
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata local o avanzado.
- Pacientes con enfermedad metastásica.
- Pacientes tratados previamente mediante cualquier modalidad.
- Pacientes que no completaron su tratamiento y/o seguimiento.
- Pacientes no localizables para seguimiento.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de septiembre 2004 a octubre de 2005, se enviaron a la consulta externa de radioterapia del Hospital General de México 45 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en diferentes etapas clínicas, a los cuales se trataron con distintos tipos de tratamiento. De estos pacientes 16/45 (35.55%) tenían diagnóstico de cáncer de próstata localmente avanzado o T3 clínico, solo 11/16 (68.75%) se incluyeron en el estudio, el resto no fue posible por no contar con expediente clínico completo.

La edad de estos 11 pacientes osciló entre 53 y 81 años de edad, presentando una media de 66.55 y una moda de 74, coincidiendo con los reportes internacionales donde se menciona que el diagnóstico de cáncer de próstata es más frecuente en edad avanzada con una mediana de 72 años.

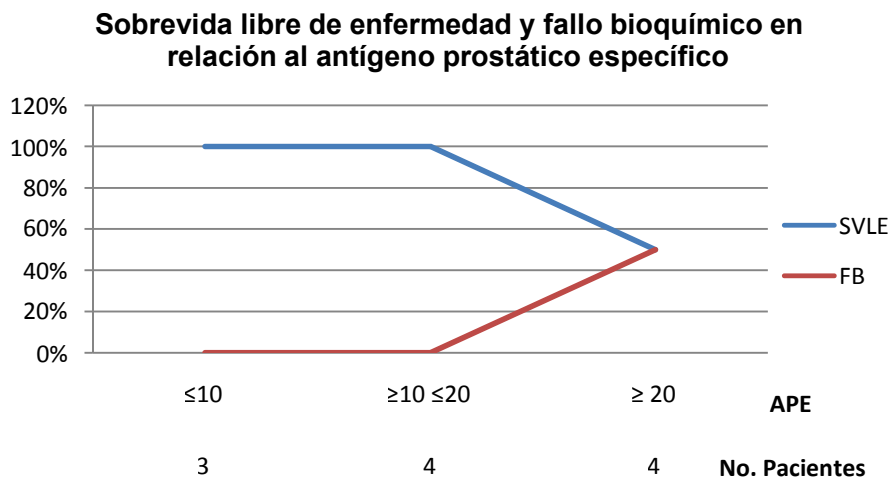
Grupo de edad



Edad	Pacientes	Porcentaje
50-59	3	27.3
60-69	3	27.3
70 y mas	5	45.4

Análisis de estadio clínico T3 + Antígeno prostático específico

De los 11 pacientes, 3/11 (27.27%) pacientes presentaron APE <10 de bajo riesgo, 4/11 (36.36%) pacientes presentaron APE entre 10-20 mediano riesgo y 4/11 (36.35) pacientes con APE >20 alto riesgo. Se observó sobrevida libre de enfermedad en el 100% de los pacientes de riesgo bajo e intermedio y de 50% en los pacientes de alto riesgo, con fallo bioquímico en el 50% de los pacientes en el grupo de alto riesgo.



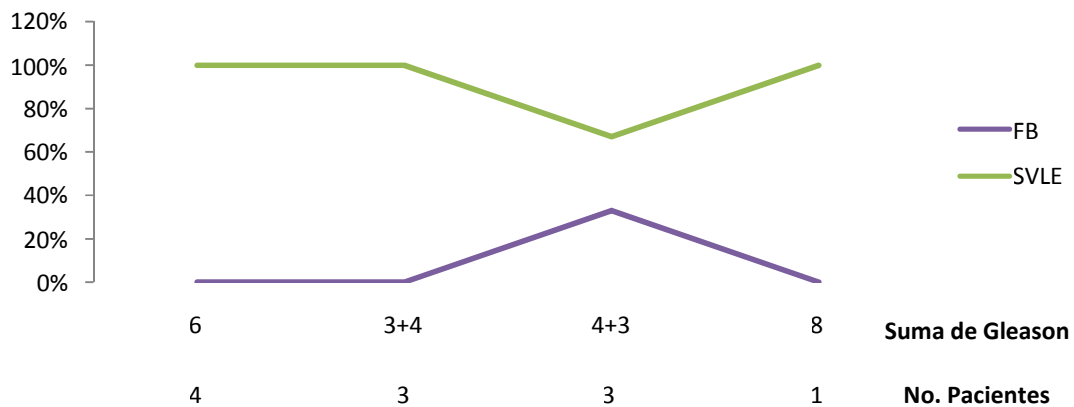
Num de pacientes .	APE	SVLE	FB
3	< 10	100%	0
4	10 - 20	100%	0
4	>20	50%	50%

APE= Antígeno prostático específico	Sv= sobrevida libre de enfermedad	FB= falla bioquímica
-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------

Análisis de estadio clínico T3 + Suma de Gleason

De los 11 pacientes, 4/11 (36.36%) presentaron gleason < 6 de bajo riesgo, 6/11 (54.54%) tuvieron gleason 7 de riesgo intermedio, 3 (27.27%) con suma de gleason 3+4 y 3 (27.27%) con suma de gleason 4+3 y 1/11 (9.09%) con gleason de 8 de riesgo alto. Se observó sobrevida libre de enfermedad en el 100% de los pacientes en los grupos de bajo y alto riesgo, y del 66.6% de sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con riesgo intermedio, de los cuales en 2/6 (33.33%) de los pacientes presentó falla bioquímica, en ambos pacientes se presentó gleason 7 con patrón 4+3.

Sobrevida libre de enfermedad y fallo bioquímico en relación a suma Gleason



No. de pacientes	Suma Gleason	SVLE	FB
4	G 6	100%	0%
3	G 3+4	100%	0%
3	G 4+3	66.6%	33.3%
1	G 8	100%	0%

SVLE= Sobrevida libre de enfermedad FB= Fallo bioquímico

Análisis de estadio clínico T3 + Antígeno prostático específico + suma de Gleason

Sobrevida Global

De los 11 pacientes estudiados el 100% de los mismos se encuentran vivos al término de los 36 meses de seguimiento.

Respuesta completa al tratamiento

9 /11 (81.81%) pacientes presentaron respuesta completa a tratamiento, con descenso progresivo y sostenido del antígeno prostático hasta alcanzar su valor nadir manteniendo los niveles de APE por debajo de 0.5 ng/ml, considerándose como una respuesta completa al tratamiento.

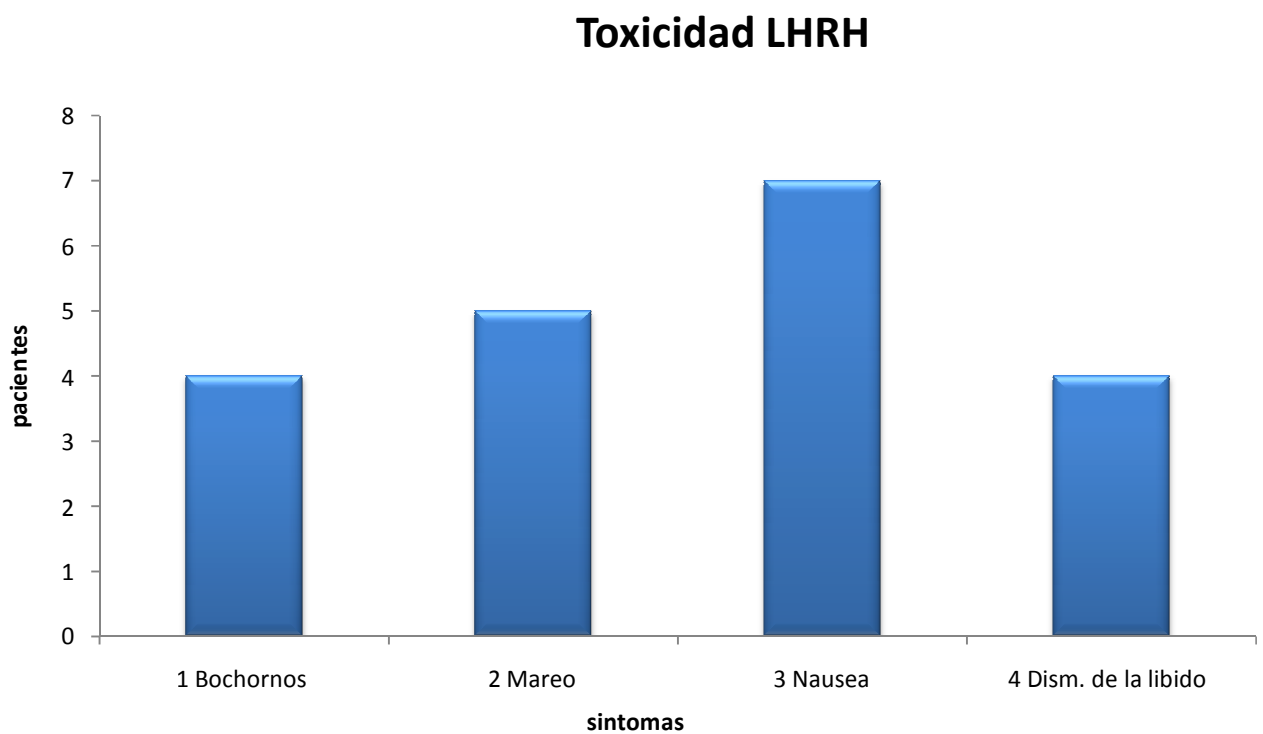
Respuesta parcial al tratamiento con fracaso bioquímico

2/11 pacientes (18.18%) presentaron respuesta parcial al tratamiento logrando inicialmente disminución progresiva del APE sin embargo presenta elevación en 3 determinaciones continuas del APE, por lo que según la definición de ASTRO 3 elevaciones continuas por arriba del nadir representa un fracaso bioquímico. Según la definición de Phoenix para fracaso bioquímico, deberá ser APE igual o mayor que el nadir más 2 ng/ml. De estos pacientes que presentaron fracaso bioquímico ambos presentaron un antígeno prostático por arriba de 20 ng/ml, así como ambos presentaron gleason de 7 (4+3). A estos pacientes se les reinició, en su última valoración, a LHRH.



Efectos adversos del uso de análogos LHRH

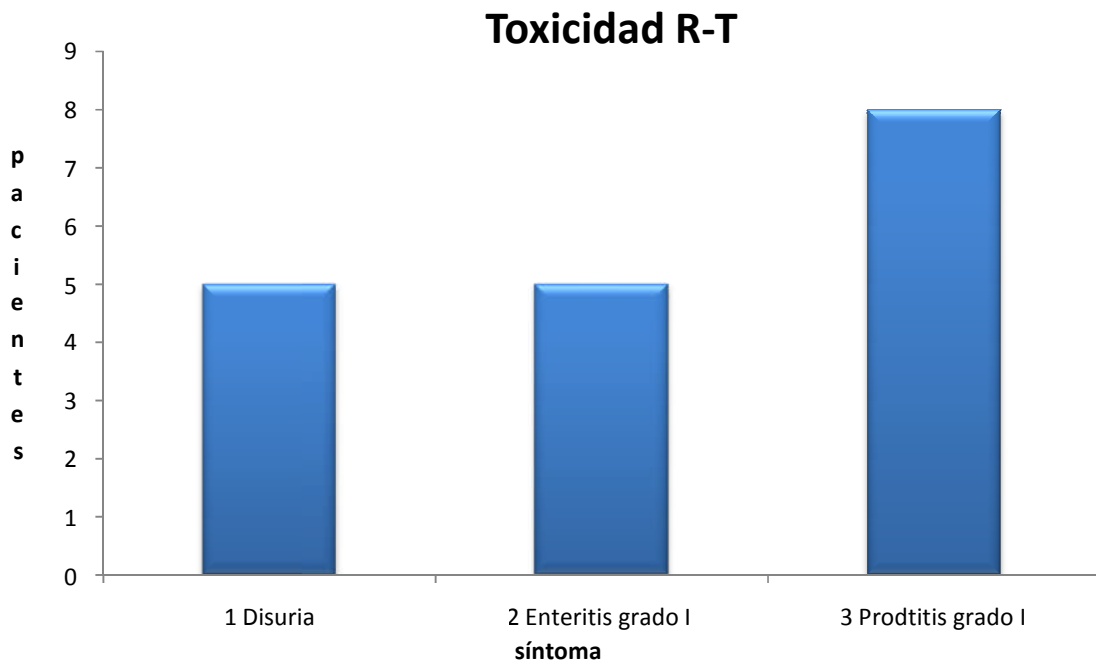
Los efectos adversos más frecuentes observados en los pacientes con tratamiento de agonistas LHRH fueron náusea 7/11 pacientes (63.6%), mareo 6/11 pacientes (54.5%), 4/11 pacientes (36.3%) presentaron bochornos así como disminución de la libido.



Efectos adversos de la radioterapia conformacional

Los efectos secundarios de la radioterapia conformacional fueron leves y basados en la clasificación de la RTOG 7506 y 7706 se consideran como grado I.

Los principales fueron proctitis grado 1 en 8/11 pacientes (72.8%), enteritis grado 1 en 5/11 pacientes (45.5%) y disuria en 5/11 pacientes (45.5%). Ninguna de estas reacciones adversas afectó la calidad de vida de manera importante en ninguno de los pacientes ni se presentaron secuelas todos se trataron de manera sintomática.



DISCUSIÓN

Existen diferentes modalidades para el tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado y en la actualidad no existe un consenso de cuál de las diferentes alternativas de tratamiento es la mejor. Sin embargo en la literatura se encuentran descritos estudios donde el uso de análogos LHRH neoadyuvante más radioterapia externa han demostrado un mejor control de la enfermedad local como loco-regional, así como un aumento de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, disminución de la progresión local, disminución de metástasis a distancia y menor incidencia de falla bioquímica.

Es importante resaltar que hoy en día la dosis de radiación representa un factor importante para el control tumoral del cáncer de próstata y esto ha sido posible gracias al desarrollo de equipos y software cada vez más sofisticados que permiten el escalamiento de la dosis de radioterapia. Como ocurre con el equipo Varian acelerador lineal más IMRT con el cual es posible dar dosis aún mayores de radioterapia sin presentar los efectos adversos que implica el uso de radioterapia externa. El Dr. Cahlon del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, reporta 478 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con IMRT con dosis ultra altas 86 Gy. Y en sus conclusiones al respecto se establece que dosis tan altas son posibles de administrar gracias a la tecnología con la cual se cuenta hoy día, mostrando una buena tolerancia a la dosis por los pacientes y además con adecuado control bioquímico (27).

El análisis de las variables de etapa clínica T3 + APE, de los 11 pacientes, el 27.27% pacientes presentaron APE <10, 36.36% pacientes presentaron APE entre 10-20 y 36.35% pacientes con APE >20. Se observó supervivencia libre de enfermedad en el 100% de los pacientes de riesgo bajo y riesgo intermedio y de 50% en los pacientes de alto riesgo, con fallo bioquímico en el 50% de los pacientes en el grupo de alto riesgo, lo cual podría ser esperado por el valor del antígeno inicial, por lo cual a estos pacientes sería beneficioso desde un inicio una terapia con aLHRH durante 2 años.

Del análisis de la etapa clínica T3 + la suma de gleason, el 36.36% de los pacientes presentaron gleason < 6, el 54.54% gleason 7, de estos el 27.27% suma de gleason 3+4 y otro 27.27% con suma gleason 4+3, por último el 9.09% gleason de 8. Se observó sobrevida libre de enfermedad en el 100% de los pacientes en los grupos de bajo y alto riesgo, y del 66.6% de sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con riesgo intermedio, de los cuales el 33.33% de los pacientes presentó falla bioquímica, en estos pacientes se observó Gleason 7 con patrón histológico de 4+3, lo que da un peor pronóstico.

En el último grupo analizado (etapa clínica T3 + APE + suma de Gleason) se observa una sobrevida del 100% de los pacientes tratados con terapia combinada, durante el seguimiento a 36 meses. Muestra además que el 81.81% de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento combinado. A pesar de que la muestra es pequeña y el seguimiento se realizó por un periodo breve de tiempo, los resultados son alentadores y se destaca que a pesar de las limitantes mencionadas son comparables con otros estudios reportados en la literatura.

D'Amico y cols. reporta 206 pacientes con un cT1b o T3 N0 M0, con al menos un factor de riesgo APE >10, Gleason > 7 o estudios de extensión con evidencia de extensión extracapsular, fueron asignados de forma aleatoria para recibir radioterapia conformacional tridimensional sola o radioterapia conformacional tridimensional y 6 meses de deprivación androgénica. En dicho reporte se observa un aumento en la sobrevida global en los pacientes tratados con terapia combinada (22).

Es importante señalar que la administración de análogos en nuestro estudio fue únicamente de 6 meses, tres previos a la radioterapia y tres meses posteriores a la misma, además la dosis de esta última osciló entre 72 Gy y 75.60 Gy, con un escalamiento de la dosis.

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 tres grupos, un grupo recibió 3 meses de

neoadyuvancia, otro grupo 6 meses y el último durante 9 meses. El grupo que recibió 6 meses presentó sobre vida y tasas libre de recurrencia a 5 años mayor de 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.

Un estudio más realizado por RTOG 92-02 incluyeron 1,521 pacientes con T2C-T4 N0 M0, todos los pacientes recibieron radioterapia externa 70 Gy en promedio, 763 pacientes recibieron flutamida 3 veces al día y goserelina mensual 2 meses antes de RT y durante la radioterapia, el otro grupo 758 pacientes, continuó la goserelina por 24 meses más. Se realizó seguimiento a 10 años y los resultados muestran sobrevida libre de enfermedad del 13.2% vs 22.5%, sobrevida por enfermedad específica 83.9% vs 88.7%, progresión local 22.2% vs 12.2%, metástasis a distancia 22.8% vs 14.8%, falla bioquímica 68.1% vs 51.9%, sobrevida global 51.5% vs 53.9%. Como se observa en todos los puntos fue mejor el uso de goserelina durante 2 años excepto en la sobrevida global donde la p no fue significativa. Además concluye que la terapia durante 2 años fue mejor y se demostró mejor sobrevida global en los pacientes con gleason mayor de 8 a 10 (26).

En nuestro grupo de pacientes se observó respuesta parcial al tratamiento, con una falla bioquímica en 2 de los 11 pacientes (18.2%) ambos con gleason de 7 (4+3) así como antígeno prostático por arriba de 20 ng/ml. clasificándose como alto riesgo. En varios estudios se establece que el uso prolongado por lo menos durante 2 años de aLHRH ha demostrado ser superior para pacientes de alto riesgo en vez de un curso corto de análogos durante 6 meses, donde se ha visto que para los pacientes de bajo riesgo APE < 10, gleason <6 y estadio clínico T2a es adecuado(23,24,25,26).

En la actualidad existen varios estudios donde se demuestra que la terapia neoadyuvante que se prolonga durante dos años posterior a la radioterapia, tiene mejor resultado que una terapia corta; en México no contamos con estudios sobre el tratamiento combinado.

Es indudable que la interacción entre los a LHRH y radioterapia conformacional tiene un efecto potencializador y citorreductor ya que disminuye la masa tumoral por medio de apoptosis, lo que se traduce en un mayor control tumoral (28, 29). Además la radioterapia no es una terapia totalmente ablativa por lo tanto no produce una 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 no se alcanza el nadir del APE posterior a radioterapia de forma rápida.

Actualmente se podría realizar un estudio con terapia combinada utilizando análogos LHRH + radioterapia durante un tiempo mayor hasta 2 años, definiendo a los pacientes en grupos de nivel de riesgo, bajo mediano y alto riesgo, administrando análogos por 2 años en los grupos de alto riesgo, 1 año para los de mediano riesgo y durante 6 meses para grupos de bajo riesgo y reiniciar en caso de presentar elevaciones del APE. Así mismo gracias a que en el Hospital General de México se cuenta con la tecnología adecuada se podría administrar radioterapia conformacional con intensidad modulada, que permite mayor escalamiento de dosis de radioterapia, así como disminuir aún más la dosis administrada a los órganos vecinos.

Por último en cuanto a las complicaciones generadas por la terapia combinada, estas fueron leves, sin ninguna complicación de importancia. Utilizando como referencia la escala de toxicidad utilizada por la RTOG 7506 y 7706, los pacientes presentaron efectos adversos grado I, los cuales solo requirieron tratamiento sintomático, ninguno presentó complicaciones grado 2, 3 o 4. Estos datos son comparables con otras series reportadas como la de Przegląd Lekarski en 1998 al 2000 en el cual menciona una toxicidad grado 1 en el 96% de los pacientes. M.D Anderson reporta toxicidad leve en 20% de los pacientes tratados con radioterapia conformacional y el 80% de los pacientes sin datos de afección. La RTC 3D con escalamiento reportada por Zapatero confirma que esta técnica de tratamiento es segura y efectiva (8).

Conclusiones

El tiempo breve de seguimiento realizado en el estudio, lo pequeño del tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo comparativo, constituyen limitantes para establecer con certeza conclusiones sobre la efectividad del tratamiento, sin embargo los resultados en el tiempo de observación, lo colocan como una alternativa de tratamiento observando una sobrevida global del 100% en los pacientes estudiados, con una respuesta completa del 81.81% de los pacientes y respuesta parcial con fallo bioquímico en el 18.18% de los pacientes.

En concordancia con los estudios reportados en la literatura internacional, el uso de análogos durante 6 meses, podría ser suficiente para pacientes con un adenocarcinoma de próstata de riesgo bajo, probablemente la administración de análogos durante 1 año, podría ser beneficioso para pacientes con riesgo intermedio y por lo menos durante 2 años con aLHRH para pacientes con adenocarcinoma de próstata de alto riesgo.

Por otra parte los efectos adversos secundarios al tratamiento con aLHRH + RTC-3D en este estudio, fueron tolerados adecuadamente por los pacientes.

Por último concluimos que se necesita tener más casuística con este tipo de terapia combinada y se debe continuar la investigación en beneficio de los enfermos.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente _____ Expediente _____

Edad _____ Teléfono _____

APE inicial _____ Tacto rectal _____

TAC _____

Gamagrama óseo _____

Tele de tórax _____

Inicio de los análogos LHRH _____

Efectos adversos de la terapia aLHRH _____

Inicio de la radioterapia _____ Término de la radioterapia _____

Efectos adversos de la radioterapia _____

APE al término a LHRH _____ APE a los 3 meses RT _____

APE 6 meses _____ APE 12 meses _____

APE 18 meses _____ APE 24 meses _____

APE 30 meses _____ APE 36 meses _____

Bibliografía

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, *Cancer J Clin* 2002; 52(2): 23-47
2. Laura Suchil Bernal. Epidemiología del cáncer de próstata, *Rev Onco* 2001; 3(1): 11-21
3. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40(3): 2428-2432
4. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cáncer. *Prostate* 1981; 2(1):89-96
5. Theodore L. De Weese. Radiation therapy and androgen suppression as treatment for clinically localized prostate cancer, the new standar?, *JAMA* 2004; 292(7): 864-866
6. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institution pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32(4): 385-390
7. Hsu Cy, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 51(1): 121-129
8. Zapatero A, Marín A, Cruz Conde, et al. Intensificación de dosis con radioterapia conformacional 3 D en cáncer de próstata. ¿Más dosis es mejor?. *Actas Urol Esp* 2005; 29(9): 835-841
9. Jones GW, Mettlin C, Murphy GP, et al. Patterns of care for carcinoma of the prostate gland: results of a national survey of 1984 and 1990. *J Am Coll Surg* 1995; 180(5):545-554
10. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (7):969-1002
11. Cooperberg M, Lubeck D, Mehta S, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcome (data from Capsure). *J Urol* 2003; 170 (1) 21-26
12. Barry Michael MD, Prostate specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1373-1377

13. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, et al. Prostate carcinoma presentation, diagnosis and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2003; 98(8): 1169-1178
14. Iocca A, Zincke H. Management of clinical T3 prostate cancer. *AUA Updat* 1999; 18(4): 250-255
15. Aragón Castro M, Calderón Ferro F, Carvajal García R, et al. Primer consenso nacional sobre el manejo del cáncer de próstata T3. *Rev Mex Urol* 2005; 65(4): 217-220
16. Rana A, Chisholm G, Rashwan H, et al. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994; 74(5): 637-641
17. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund P. Deferred treatment of locally advanced non metastatic prostate cancer: a long term follow-up. *J Urol* 1999; 161(2): 505-508
18. Fallon B, Williams R. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990; 17(4): 853-866
19. Boccon Gibod, Bertaccini A, Bono A, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003; 57(3):187-194
20. Bagshaw MA, Cox Rs, Ray Gr. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988; (7): 47-60
21. Lips I, Dehnad H, Boeken A, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76 gy intensity modulated radiotherapy vs 70 gy conformal radiotherapy in a prosective and longitudinal study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 69(3): 656-661
22. D'Amico V, Chen Ming, Renshaw A, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(3) 289-295
23. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt R, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of radation therapy oncology group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1013-1021
24. Pilepich MV, Winter K, Roach M, et al: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1998; 17(5): 308

25. Bolla M, Gonzalez D, Warde A, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl JMed* 1997; 337(5): 295-300
26. Horwitz E, Kyoungwa B, Hanks G, et al. Ten- year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2497-2504
27. Cahlon O, Zelefsky M, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IRMT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int. J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 330-337
28. D'Amico, Manola J, Lofredo M, et al. Mont androgen supression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients UIT clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 297(7): 460-469.
29. Hanks G, Grignon D, Pajak T, et al. 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. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 3972-3978.

