

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

## RADIOTERAPIA EXTERNA CONFORMAL Y ALTAS DOSIS DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN:

R A D I O - O N C O L O G I A

PRESENTA

DRA. GABRIELA NÚÑEZ GUARDADO

ASESOR DE TESIS: DR. POMPONIO JOSÉ LUJÁN CASTILLA

MÉXICO, D.F.

JULIO 2008



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.

## AGRADECIMIENTOS

Porque no han existido, existen, ni existirán palabras suficientes para expresar lo que siento....

.....SIMPLEMENTE

*¡GRACIAS!*

*A ti DIOS por darme día a día la oportunidad de ser mejor y el don de elegir*

*A mis PADRES por apoyarme toda la vida y respetar mis decisiones sean correctas o incorrectas*

*A ti ELY por permitirme ver la vida desde un enfoque distinto sin perder el objetivo*

*A ti AMOR porque siempre seré mejor por ti, por mí, por los dos y eso ya no cambiara*

*A mi PROFESOR TITULAR por la oportunidad de conocer y enseñarme la disciplina que practicaré toda mi vida*

*A mis MÉDICOS porque compartieron experiencia, conocimiento y algo más (a usted Dr. Calva, Dra. Flores, Dra. Bautista, a ti Mich).*

*A mi COMPAÑERO de residencia por no rendirse y llegar conmigo a la meta final*

*AL DEPARTAMENTO DE FISICA por su capacidad de servicio y de atención*

*A mis nuevas AMIGAS y a cada uno de los que a mi lado vivieron esta experiencia*

## INDICE

- Agradecimientos.....	3
- Índice.....	4
- Introducción.....	5
- Marco teórico.....	6-28
- Justificación.....	29
- Objetivo.....	29
- Diseño del estudio.....	29
- Material y métodos.....	30-32
- Resultados.....	33-37
- Discusión.....	38
- Conclusiones.....	39
- Bibliografía.....	40-44

## *INTRODUCCIÓN:*

El cáncer de próstata (CP-PC: Prostate Cancer), es el cáncer más común no cutáneo en el género masculino a nivel mundial, aunque la incidencia y prevalencia no muestra una variación geográfica marcada, regiones como el norte de América, Australia, Nueva Zelanda, Este y Norte de Europa presentan una mayor incidencia que otras como Asia y China. En el año 2006 se estimaron 234,460 nuevos casos en Estados Unidos de América y ocupó en ese mismo año la tercera causa de muerte estimada en 27,350. En México en 2005, de acuerdo al último RHNM (Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas), en hombres mayores de 65 años ocupa el 1er lugar de incidencia con 4,026 casos. Estudios epidemiológicos mundiales reportan estos números relativamente estables desde la década de los noventa, cuando el nivel del Antígeno Prostático Específico (APE-PSA: Prostate Specific Antigen) inicia su uso como “screening” en población abierta; paradójicamente la incidencia anual ajustada a la edad incrementa dramáticamente en estas últimas dos décadas por el reconocimiento clínico temprano y el incremento en la expectativa de vida. (1,2,3,4)

Actualmente la media de edad de presentación es a los 68 años, el 85% de los casos al diagnóstico se encuentra confinado loco-regionalmente y el 83% de los pacientes presentan una enfermedad multifocal.

La biología tumoral de esta neoplasia, así como el comportamiento radiobiológico del tejido, permite ofrecer diversas alternativas terapéuticas y por lo tanto constituye un gran reto para la medicina actual, donde existe un amplio marco de controversias con la finalidad de alcanzar el objetivo final que es un mejor control local y su repercusión directa en la sobrevida global.

En este contexto el papel de la radioterapia se ha magnificado como consecuencia del avance en tecnología, aplicada principalmente a los sistemas de planeación de tratamiento conformal y más recientemente de modulación de intensidad, que permiten escalar una dosis mayor al tejido tumoral, disminuyendo a su vez, a órganos de riesgo y consecuentemente toxicidad. (5)

## MARCO TEÓRICO:

**GENERALIDADES:** neoplasia maligna que representa en la mayoría de los países un problema de salud actual debido al incremento en la expectativa de vida de la población. En nuestro país, esto no es la excepción de acuerdo al RHNM 2005 ocupa en general el 4to lugar (después de cáncer cervico-uterino, mama y piel) con 6,365 casos (7%) siendo el 1er lugar en hombres > 65 años (4,026 casos) con una mortalidad global de 3,731 casos (4)

**FACTORES DE RIESGO:** Diversas investigaciones han discutido factores potenciales para su desarrollo, donde destacan **edad avanzada:** posterior a los 65 años la incidencia incrementa 20 veces más, en estudios de necropsias el 70% de los pacientes mayores de 80 años lo presentan como hallazgo histopatológico; **factor hormonal:** la acción e interacción no ha sido claramente establecida. La exposición crónica a testosterona tienen un efecto carcinogénico en el tejido prostático, esta hipótesis es apoyada, por su rara incidencia en hombres que por algún motivo sufren de privación androgénica, así como alteraciones en niveles séricos de androsteniona y dihidrotestosterona; un meta-análisis demostró que los hombres con altos niveles de testosterona superiores a un cuartil de la población tienen un riesgo dos veces mayor a desarrollar CP; **factor dietético:** dieta rica en grasas de origen animal (ácido alfa no linoleico) asociado al índice de masa corporal elevado; **factor hereditario:** caracterizado por herencia autosómica dominante, documentada solo en uno de diez casos. El riesgo de desarrollar CP (ajustado a la edad) para predisposición familiar es dos veces mayor que para la población general; relación que puede incrementar (hasta 5 veces) dependiendo del número y grado de afección, la edad media de presentación es de 56 años. En un estudio realizado en 44,788 pares de gemelos, en Suecia, Dinamarca y Finlandia, el 42% de los casos se atribuyó a herencia. Alteraciones moleculares se han identificado en CP hereditario, principalmente en los siguientes genes: HPC1 (gene Hereditary Prostate Cancer), localizado en el cromosoma 1q24-25, RNASEL (gene endoribonuclease) y MRS1 (Macrophage-Scavenger-Receptor 1), localizado en el cromosoma 8p2, AR (Androgen-Receptor), CYP 17 (Cytochrome P450c17) y SRD 5A2 (Steroid 5 Reductase Type II); **lesiones pre-cancerosas:** clasificadas en dos categorías Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP-PIN: Prostatic Intrapithelial Neoplasia) e Hiperplasia Adenomatosa Atípica. La primera con un riesgo de asociación mayor de acuerdo al grado (bajo y alto) este último mencionado con progresión hasta en el 35% de los pacientes. Otros factores de menor peso son **la raza, consumo de tabaco y alcohol, exposiciones laborales en industrias de metales pesados, vasectomía y hábitos sexuales.** (1,2,7,8,9,10,11)

**ETIOLOGIA:** Con certeza se desconocen los mecanismos, pero son 3 factores asociados principalmente: regulación hormonal, inflamación persistente y/o crónica y alteraciones genéticas. El crecimiento de la glándula prostática es regulado por andrógenos, el andrógeno circulante más importante es la testosterona, la cual normalmente es convertida en las células estromales (solo estas y las células epiteliales presentan receptores intracelulares) a su forma activa, de  $\alpha$ -dihidrotestosterona por  $\alpha$  reductasa. Se considera que este complejo (Hormona-Ligando-Receptor) es promotor de la modificación en los genes reguladores de andrógeno y como respuesta incluye división celular, inhibición de apoptosis ó diferenciación celular. Los niveles hormonales periféricos se regulan a su vez, por LHRH (Luteinizing Hormone Release Hormone).

La estimulación crónica, por agentes físicos y biológicos produce células inflamatorias que elaboran numerosos oxidantes los que pueden causar daño genómico ó celular prostático. Estos cambios inflamatorios proliferativos provocan atrofia, precursor de neoplasia intraepitelial e invasora. Las áreas focales de atrofia se consideran parte de la carcinogénesis ya que contienen células epiteliales que fallan en su diferenciación a células columnares en la zona periférica prostática, donde con mayor frecuencia se origina el CP (proceso conocido como: Atrofia Inflamatoria Proliferativa). Las células epiteliales en esta entidad muestran señales de stress como niveles altos de transferasa A1 S-glutión (GSTA1: Glutathione S Transferase A1) y ciclo-oxigenasa 2 (COX2: Cyclo-oxigenase).

Las células prostáticas cancerígenas contienen mutaciones somáticas, deleciones genéticas, re-arreglos cromosómicos y cambios en la metilación del DNA. Las anomalías genéticas más frecuentes son en los cromosomas 7p/q, 8p/q, 10q, 13q. En el flujograma que va de epitelio normal, atrofia inflamatoria proliferativa, neoplasia intraepitelial y CP se han identificado genes asociados: RNASEL, ELAC2, MR1, AR, CYT17 y alteraciones genéticas, que se muestran en la **Tabla 1**. (1,2,10)

**TABLA 1 ALTERACIONES GENETICAS ASOCIADAS A CP**

GEN	LOCALIZACION	ALTERACION	CONSECUENCIA FENOTIPICA
<b>GSTP1</b>	11q13	CpG (metilación)	Participa en la génesis tumoral
<b>NKX3.1</b>	8p21	Pérdida alélica	Participa en desarrollo de tejido normal
<b>PTEN</b>	10q23,31	Pérdida alélica Mutación	Liga fosfatasa para sustratos lipídicos
<b>CDKN18</b>	12p12-13	Pérdida alélica	Inhibidor cinasa de ciclino-dependiente
<b>AR</b>	Xq11-12	Mutación	Liga al receptor androgénico

*\*Datos de Nelson y cols. (10)*

**DETECCIÓN:** La Sociedad de Cáncer Americana y Asociación Urológica Americana recomiendan screening (que consiste en: Examen Rectal Digital (ERD-DRE: Digital Rectal Examination), APE sérico y Ultrasonografía Transrectal Anual (UTR-TRUS: Transrectal Ultrasonography) en hombres mayores de 50 años y con una expectativa de vida mínima a diez años; ó menores de 45 años con riesgo alto como historia familiar positiva. La introducción del APE desde 1987 incrementa la incidencia para CP, sin embargo su uso para screening ha sido ampliamente cuestionado ya que no existe en la actualidad estudios que documenten que su uso en detección temprana y tratamiento agresivo de la enfermedad puede disminuir la mortalidad. El APE es una glucoproteína, con peso de 33,000 producida exclusivamente por el componente epitelial de la glándula prostática; su elevación puede presentar falsos positivos por incremento en otras patologías prostáticas benignas. Su sensibilidad es mayor que la especificidad que ofrece (la primera se puede documentar de hasta el 91%, varía directamente a la cifra siempre y cuando sea mayor a 4.0 ng por ml y la especificidad se modifica de acuerdo a la edad) pero no ha podido ser determinada con exactitud y resta importancia, considerando que el “gold standard” es la biopsia del tejido glandular prostático. En la **Tabla 2** se muestra la probabilidad estimada para CP en hombres con hallazgos normales en el examen digital normal y de acuerdo al nivel. (1,2,11,12)

**TABLA 2 PROBABILIDAD ESTIMADA PARA CP**

NIVEL DE APE (ng/ml)	PROBABILIDAD DE CP (%)
0-2.4	No certero
2.5-4.0	12-23
4.1-10.0	25
>10.0	>50

\*Datos de Catalona et al, Lodding et al, Djavan et al y Babaian et al. ( 12 )

Recientemente Wang y cols describen la presencia de autoanticuerpos detectados en pacientes con CP, demostrando sensibilidad del 88.2%. Trojan y cols encontraron niveles altos de Factor de Crecimiento Insulínico tipo 2 (FCI-2-IGF-2: Insulin like Growth Factor), hallazgos que sugieren la limitación del APE como instrumento de screening en la última década.

La fosfatasa ácida prostática por radioinmunoanálisis (PAP: Radioimmunoassays for Prostatic Acid Phosphatase), con sensibilidad del 10%, y especificidad del 90% y la prueba de reacción en cadena polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR: Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction), un marcador de medición para detectar bajos niveles de mRNA (messenger RNA) para APE y Antígeno de Membrana Específico (AME/PMA: Prostate-specific Membrane Antigen), expresado por células malignas circulantes; también se han propuesto sin embargo ninguno ha superado el valor del APE, el cual es capaz de detectar del 81 al 97% de los tumores localizados. (1,2,11,12)

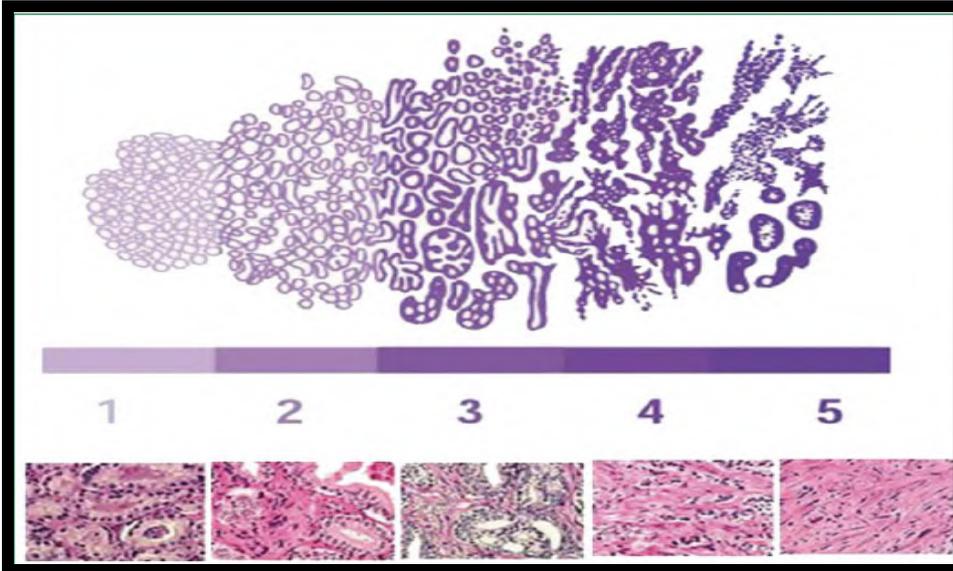
En lo que se refiere a EDR de manera aislada no se considera útil, en la mayoría de los estudios realizados forma parte de la triada para screening cuando las cifras de APE son >4ng/ml. Tiene una sensibilidad del 70% y especificidad del 50%. El UTR, como estudio de imagen, no se considera dentro del protocolo para CP de acuerdo a las guías de NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Igual que la EDR su mayor utilidad depende solo cuando se acompaña de cifras elevadas de APE; ambos incrementan el rango de detección hasta un 30%, de acuerdo a Yamamoto y cols. (1,2,9,13)

*HISTOPATOLOGIA:* El epitelio prostático consiste normalmente en tres tipos histológicos: secretor, basal y células neuroendocrinas. El 95% del CP es adenocarcinoma; existen otras variantes morfológicas inusuales que son: tumores de células pequeñas, carcinoma ductal y de células transicionales.

El patrón histológico del cáncer de próstata actualmente utilizado fue elegido entre más de treinta sistemas propuestos durante este siglo. El sistema Gleason, es un método gradual (1-5 de acuerdo al grado de diferenciación, donde 5 es anaplasia) creado por Donald F. Gleason entre 1969 y 1974, basado en un estudio de más de 4,000 biopsias de pacientes.

La **FIG. 1** es un diagrama esquemático del Sistema Gleason. Representa la suma del patrón glandular mayor y menor, es decir, la suma de ambos por lo que va de un rango de 2 a 10; en un patrón de crecimiento tumoral relativo a una magnificación de 40 a 100 x. Si solo un patrón está presente el patrón primario y secundario recibe la misma designación. (1,2,14,15)

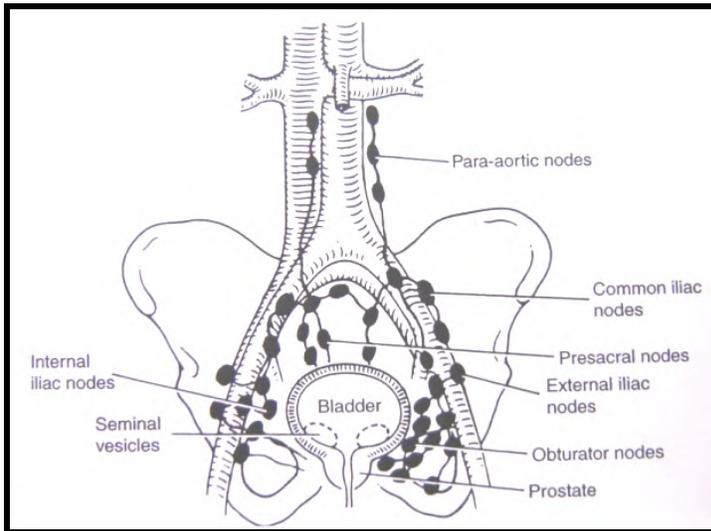
**FIGURA 1 SISTEMA DE GLEASON**



\*Datos Tomados de Gleason y cols. (14 y 15)

**PATRONES DE DISEMINACIÓN:** La próstata es una glándula compuesta por tres zonas. -periférica, central y transición-. La zona periférica incluye aproximadamente el 70% de volumen total y es el sitio más común de carcinoma. La zona central tiene forma de cono e incluye la base de la próstata y ductos eyaculatorios, representando el 25% del volumen restante y la zona de transición es el componente más pequeño (< 5%). La capsula consiste en una capa interna de musculo liso y otra externa de colágeno con variabilidad en diferentes áreas. El drenaje linfático primario va al sistema subcapsular peri prostático, para finalmente drenar en cuatro troncos principales que son: 1. Iliaco externo 2. Hipogástrico 3. Posterior (el cual se extiende a los ganglios que van en la región medial del segundo foramen sacro o en la región del promontorio sacro) y 4. Inferior (que termina en el nódulo hipogástrico cercano al origen de la arteria pudenda interna). El área del drenaje primario, incluyen los ganglios linfáticos (GL): obturadores, Iliacos externos, hipogástricos y presacrales Las vesículas seminales drenan en el plexo superficial y profundo que termina en el nódulo iliaco externo e hipogástrico. (1,2,5) **FIG. 2**

**FIGURA 2 DRENAJE LINFATICO PELVICO**



Su patrón de crecimiento es lento y de manera secundaria el diagnóstico se realiza en etapas tempranas, confinado a órgano en hasta un 67%. El 58% de acuerdo a Wise y cols es < a 0.5cm<sup>3</sup> de volumen, sin embargo hasta el 83% se presenta multifocal. (16)

El patrón de diseminación para este órgano es ordenado. El cáncer de la zona periférica se disemina a través de la superficie capsular de la glándula al crecer invade vesículas seminales y tejido peri-prostático y de manera tardía el cuello de la vejiga y recto.

Factores predictivos para enfermedad no locorregional considerados son la extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales e involucro ganglionar; la posibilidad de afección fue obtenida por Partin y cols. de acuerdo a nomogramas realizados con base a cifras de APE pretratamiento y Gleason (de un estudio multicéntrico de 4,133 hombres, con una efectividad predictiva de afección a GL metastásicos de 82.9%) (1,2,5,17).

En la **TABLA 3** se muestra la recopilación de estos nomogramas de predicción de acuerdo a estadios. (Nivel de evidencia 2<sup>a</sup>). (17)

**TABLA 3 NOMOGRAMAS DE PREDICCIÓN**

APE ng/ml (RANGO)	ESTADO PATOLO- GICO	GLEASON 2-4	5-6	3+4	4+3	8-10
	<i>EC T1c-T2a</i>	<i>-T2b-T2c</i>				
<b>0-2.5</b>	Confinado	95-91-88-86	90-81-75-73	79-64-54-51	71-53-43-39	66-47-37-34
	EE	5-9-12-14	9-17-22-24	27-36-29-36	25-40-45-45	28-42-46-47
	VS		0-1-2-1	2-5-6-5	2-4-5-5	4-7-9-8
	GL		0-1-1	1-2-4-6	1-3-6-9	1-3-6-10
<b>2.6-4.0</b>	Confinado	92-85-80-78	84-71-63-61	68-50-41-38	58-39-30-27	52-33-25-23
	EE	8-15-20-22	15-27-34-36	27-41-47-48	37-52-57-57	40-53-57-57
	VS		1-2-2-2	4-7-9-8	4-6-7-6	6-10-12-10
	GL		1-1	1-2-3-5	1-2-4-7	1-3-5-8
<b>4.1-6.0</b>	Confinado	90-81-75-73	80-66-57-55	63-44-35-31	52-33-25-21	46-28-21-18
	EE	10-19-25-27	19-32-39-40	32-46-51-50	42-56-60-57	45-58-59-57
	VS		1-1-2-2	3-5-7-6	4-5-5-4	5-8-9-7
	GL		0-1-2-3	2-6-7-12	1-6-10-16	3-6-19-16
<b>6.1-10.0</b>	Confinado	87-76-69-67	75-58-49-46	54-35-26-24	43-25-19-16	37-21-15-13
	EE	13-24-31-33	23-37-44-46	36-49-52-52	47-58-60-58	48-57-57-56
	VS		2-4-5-5	8-13-16-13	8-11-13-11	13-17-19-16
	GL		0-1-2-3	2-3-6-10	2-5-8-13	3-5-8-13
<b>&gt;10</b>	Confinado	80-65-57-54	62-42-33-30	37-20-14-11	27-14-9-7	22-11-7-6
	EE	20-35-43-46	33-47-52-51	43-49-47-42	51-55-50-43	50-52-46-41
	VS		4-6-8-6	12-16-17-13	11-13-13-10	17-19-19-15
	GL		2-4-8-13	8-14-22-33	10-18-27-38	11-17-27-38

\*Partin AW. Mangold NA. Lann DM. EE: extensión extracapsular. VS: vesículas seminales. GL: ganglios linfáticos. (17)

Roach en 1993 propone diversas fórmulas para estimar la probabilidad de extensión extracapsular, involucro ganglionar y de vesículas seminales. (18)

**1) Extensión extracapsular:**

$$3/2 \text{ APE} + (\text{Gleason-3}) \times 10$$

**2) Vesículas seminales:**

$$\text{APE} + (\text{Gleason-6}) \times 10$$

**3) Afección ganglionar:**

$$2/3 \text{ APE} + [(\text{Gleason-6}) \times 10]$$

El involucro ganglionar ha sido objeto de múltiples controversias sobre todo en cuanto a tratamiento se refiere, tanto quirúrgico como por RTE (Radioterapia Externa). El tamaño del tumor y el grado de diferenciación afectan la tendencia a metastatizar, también el valor en la escala de Gleason, APE pre-tratamiento y el EC determinan el porcentaje de afección ganglionar. Hofer y cols reportaron involucro ganglionar de acuerdo al grado histológico, en grado I: 2%, II: 43% y III-IV: 65%, Stock y cols asociaron escala de Gleason y APE, para Gleason y APE < 4ng/ml: 0%, para Gleason 5-6 y APE de 4-20ng/ml: 8% y para Gleason de 7-10 y APEng/ml > 20: 24% y Pisansky y cols lo asociaron con EC: para T1a-c: 2%, T2a: 3.3%, T2b-c: 10.8% y T:25%. (19,20,21).

La afección ganglionar no solo es factor diagnóstico, estadificador y predictivo, sino también pronóstico, porque influye directamente en la SV (Sobrevida) Gervasi y cols demuestra que pacientes con GL positivos tienen una probabilidad de desarrollar metástasis a los 10 años > 83%, comparado con el 31% si son negativos. Prout y cols reportan el 18% de posibilidad de progresión cuando hay afección de 1 solo ganglio, comparado con 76% con múltiples ganglios y Golimbu refiere una SV a 10 años del 50% si existe afección única ganglionar, comparada con 20% cuando es múltiple. (22,23,24)

Pelvis y el esqueleto axial son los sitios más comunes de enfermedad metastásica hematogena (columna vertebral 74%, costillas 70%, pelvis 60%, fémur 44% y hombro 41%).

*ENFERMEDAD LOCALIZADA:* Por definición se encuentra confinada a órgano: T1 y T2.

*ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA:* Incluye extensión extracapsular directa, invasión a vesículas seminales y otras estructuras como cuello de la vejiga, esfínter externo, recto y pared pélvica: T3-T4. (1,2,3)

*MANIFESTACIONES CLINICAS:* Por el sitio de presentación más común, previamente mencionado, los pacientes con enfermedad confinada a próstata frecuentemente cursan asintomáticos. Cuando el tumor surge en la zona de transición produce síntomas obstructivos (disminución de la fuerza de chorro, intermitencia, sensación de vaciamiento incompleto, goteo terminal, pujo vesical). Si el músculo detrusor pierde distensibilidad, síntomas irritativos pueden ocurrir (urgencia, aumento en la frecuencia, nicturia, disuria e incontinencia). La retención urinaria aguda es inusual pero puede ocurrir, principalmente en población mayor y frecuentemente asociado a hipertrofia prostática benigna y otros mecanismos o desordenes funcionales. La hematuria puede resultar del involucro tumoral a la uretra o trígono vesical. En enfermedad metastásica puede aparecer sintomatología extra prostática como hematuria, priapismo y dolor óseo. (1,2)

*DIAGNÓSTICO:* como estudios recomendados por la NCCN para diagnóstico en pacientes sintomáticos, posterior al screening (ERD y APE), así como Gleason y siempre que su expectativa de vida sea mayor a 5 años, se encuentran: Tomografía computada (TC-CT: Computed Tomography) ó Resonancia magnética (RM-MR: Magnetic Resonance) y Gamagrama óseo (BC: Bone Scan).

La TC es un determinante del tamaño de la próstata y permite valorar a su vez involucro linfático ganglionar al diagnóstico, que depende del tamaño ganglionar. Albersen y cols reportan positividad del 12% en pacientes con APE > a 20ng/ml y del 10% con un Gleason > a 6; cifra que incrementa de manera impresionante cuando este Gleason se combina con cifras de APE > a 50ng/ml, de hasta el 62%. Flanigan y cols, sugieren solicitar un estudio de TC como método de imagen cuando el APE sea mayor a 25ng/ml, con una sensibilidad del 35%. (25,26)

El estudio de RM mejora en comparación a la TC la posibilidad de identificar invasión a la capsula, extensión extracapsular (como tejidos blandos) ó involucro de vesículas seminales e incluso ganglionar. La RM diagnóstica el 60% de los tumores que miden > de 5mm, actualmente se realiza vía endo-rectal porque ofrece mejor resolución espacial, corrige la imagen analíticamente, eliminado artefactos y se puede detectar por medio de espectroscopia actividad metabólica prostática. La especificidad para extensión extracapsular en especialistas expertos puede ser de hasta el 93%, con una sensibilidad de 50%. En T1 la anatomía no es bien apreciada, condición que mejora especialmente para zona periférica y bulbo peniano en T2. (27) La RM con espectroscopia utiliza principalmente citrato o colina, metabolitos que incrementan hasta 6 veces más las concentraciones prostáticas comparadas a las séricas, niveles que se atribuyen a un alto rango de proliferación celular. La sensibilidad y especificidad comparadas a la RM convencional pueden incrementar hasta el 91% y 95% respectivamente. (28)

El gamagrama óseo tiene dos recomendaciones: APE > a 20ng/ml, debido a que la posibilidad de afección incrementa de 1% a 6.7%, en estos pacientes y hasta del 10% en pacientes con APE > 50ng/ml, Gleason > 8 y cuando presentan sintomatología secundaria a enfermedad metastásica probable como dolor óseo a cualquier nivel, no importando los niveles de APE. (29)

Otros estudios como UTR, mencionado previamente, solo tienen escasa utilidad en detección o bien al seguimiento y siempre asociado a otras pruebas.

CLASIFICACION AJCC ( American Joint commission on Cancer) 2002 (TABLAS 4,5,6)

TABLA 4 AJCC 2002

CLASIFICACION	CLINICA	DEFINICION
<b>T</b>	TX	Tumor primario no puede ser valorado
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Tumor clínicamente no palpable ó ni visible por imagen
	T1a	Hallazgo histológico incidental <= 5% tejido reseado
	T1b	Hallazgo histológico incidental > 5% tejido reseado
	T1c	Tumor identificado por biopsia necesaria
	T2	Tumor confinado a próstata
	T2a	Tumor que involucra < ó la mitad de un lóbulo
	T2b	Tumor que involucra > de la mitad de un lóbulo
	T2c	Tumor que involucra ambos lóbulos
<b>T3</b>	T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática
	T3a	Extensión extracapsular (unilateral ó bilateral)
	T3b	Tumor que invade vesículas seminales
<b>T4</b>	Tumor fijo ó que invade estructuras adyacentes (excepto vesículas seminales. Ej: cuello de la vejiga, esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis )	
<b>N</b>	NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
	N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>M</b>	MX	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
	M0	Ausencia de metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Ganglios linfáticos no regionales
	M1b	Metástasis óseas
M1c	Otros sitios (incluyendo o no metástasis óseas)	
CLASIFICACION	PATOLOGICA	DEFINICION
<b>pT</b>	pT2	Confinado a órgano
	pT2a	Involucra unilateralmente < ó la mitad de un lóbulo
	pT2b	Involucra unilateralmente > de la mitad de un lóbulo
	pT2c	Enfermedad bilateral
	pT3	Extensión extraprostática
	pT3a	Extensión extraprostática
pT3	Invasión a vesículas seminales	
pT4	Invasión a vejiga y/ó recto	
<b>pN</b>	pNx	No muestra de ganglios linfáticos regionales
	pN0	Ganglios linfáticos regionales negativos
	pN1	Ganglios linfáticos regionales positivos

**TABLA 5 CLASIFICACION POR GRADO**

<b>GRADO</b>	<b>CARACTERISTICAS</b>
<b>GI</b>	Bien diferenciado (leve anaplasia) Gleason 2-4
<b>GII</b>	Moderadamente diferenciado (moderada anaplasia) Gleason 5-6
<b>GIII-IV</b>	Pobrementemente indiferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia) Gleason 7-10

**TABLA 6 ESTADIO CLINICO**

<b>EC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>
<b>EC I</b>	T1a	N0	M0	G1
<b>EC II</b>	T1a	N0	M0	G 2 - 4
	T1b, c, T1,T2	N0	M0	Cualquier G
<b>EC III</b>	T3	N0	M0	Cualquier G
<b>EC IV</b>	T4	N0	M0	Cualquier G
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

*GRUPOS DE RIESGO.* Actualmente existen diversas clasificaciones para estadificación del riesgo, en la **TABLA 7** se mencionan.

**TABLA 7 GRUPOS DE RIESGO**

<b>ESQUEMA-GRUPO</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>SV (después de RT)</b>
<b>RTOG</b>		10 años
<b>Grupo I (bajo):</b>	T1-2 y Gleason $\leq 6$	86%
<b>Grupo II (intermedio):</b>	T1-2 y Gleason 7 ó T3 ó N1 con Gleason $\leq 6$	75%
<b>Grupo III (alto):</b>	T1-2 y Gleason 8-10 ó T3, N1 con Gleason de 7	62%
<b>Grupo IV (muy alto):</b>	T3 ó N1 con Gleason 8-10	34%
<b>NCCN</b>		
<b>Bajo</b>	T1-T2a Gleason 2-6 y APE < 10	
<b>Intermedio</b>	T2b-c Gleason 7 y APE 10-20	
<b>Alto</b>	T3a Gleason 8-10 y APE > 20	
<b>Muy alto</b>	T3b/4 ó N1	
<b>MD Anderson (D'Amico)</b>		5/10 años
<b>Bajo</b>	T1-2a y Gleason $\leq 6$ y APE < 10	85-90%/80-85%
<b>Intermedio</b>	T2b-T2c y/o Gleason 7 y/o APE 10-20	70%/65%
- <b>Bajo</b>	$\leq 50\%$ biopsia	
- <b>Alto</b>	> 50% biopsia	
<b>Alto</b>	$\geq$ T2c ó Gleason 8-10 ó APE > 20	40%/35%
<b>Memorial Sloan-Kettering Seattle</b>		
<b>Bajo</b>	T1-T2b y Gleason $\leq 6$ APE $\leq 10$	
<b>Intermedio</b>	$\geq$ T2c ó Gleason 7-10 ó APE > 10 (solo 1 factor de riesgo)	
<b>Alto</b>	2 ó 3 factores de riesgo previos	
<b>Mt Sinai</b>		
<b>Bajo</b>	T1-T2a y Gleason $\leq 6$ y APE $\leq 10$	
<b>Intermedio</b>	$\geq$ T2b ó Gleason 7 ó APE 10-20	
<b>Alto</b>	2/3 factores de riesgo previos ó $\geq$ T2c ó Gleason 8-10 ó APE > 20	

\*Datos de Hansen E. Roach M. (3)

**FACTORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS:** la eficacia del tratamiento depende de la definición eficaz tumoral y apreciación adecuada de la diseminación subclínica de la enfermedad. Es común una impresión clínica confinada que patológicamente presenta extensión a través de la cápsula, involucro ganglionar o a vesículas seminales. Por lo tanto los siguientes factores son importantes como predictores de la enfermedad.

**Extensión extraprostática:** es el término preferido para describir un tumor que invade a través de la cápsula a los tejidos de alrededor, modifica el plan de tratamiento si se encuentra presente; a su vez diversos factores pueden predecir afección: EC, APE pretratamiento, grado tumoral, neovascularidad y porcentaje de cáncer en la biopsia.

**Invasión a vesículas seminales:** es un factor que incrementa el riesgo de recaída. El grado ó no de afección se puede identificar por UTR ó RM, y los factores que determinan el grado de afección son idénticos a los de extensión extraprostática. También existe una asociación a la escala de Gleason donde < 4 la probabilidad de afección es de 0% de 5 a 6 del 10% y de 7 a 10 del 25% y respecto a los valores de APE pretratamiento si es < 4ng/ml es del 0%, APE de 4 a 20ng/ml es del 11% y APE > 20ng/ml es del 27%.

**Afección ganglionar:** su valor predictivo y pronóstico ya fue previamente comentado e indirectamente obtenido al igual que los previos con nomogramas de acuerdo a Partin y cols. (1,2,17,31)

Los factores relacionados al paciente como edad, comorbilidades, raza y estado general son factores pronósticos; implícitamente correlacionados a SV. Un factor importante para sobrevida determinado en un meta-análisis es el grado tumoral: en el grado I el 81% de los pacientes presento SV libre en metástasis a 10 años, para grado II el 58% y para grado III-IV solo el 26%. (32)

**TRATAMIENTO:** Existen una gran diversidad de modalidades, las cuales a su vez pueden ser combinadas para impacto en el control local, disminución en las probabilidades de recaída y repercusión en la SV global.

**OBSERVACION:** el CP es una patología como se menciona previamente de hombres viejos, por lo que la edad al momento del diagnóstico determina ampliamente las decisiones subsecuentes, sobretudo en pacientes con patologías co-morbidas que deterioren su expectativa de vida. Si esta es menor a 5 años, solo se tratará la sintomatología asociada; en particular si son de volumen pequeño, bajo grado y cuya identificación fue incidental, porque el riesgo de progresión de acuerdo a la historia natural de la enfermedad no rebasa la expectativa de vida, siempre y cuando el paciente no esté de acuerdo en someterse a tratamiento radical alguno (1,2,3)

De acuerdo a las guías del NCCN las recomendaciones actuales para tratamiento con base a estratificación por riesgo son las mencionadas en la **TABLA 8**

**TABLA 8 RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO**

<b>RIESGO</b>	<b>TRATAMIENTO RECOMENDADO</b>
<b>BAJO</b>	EV < 10 <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Observación (expectante)</li> <li>- RT definitiva (3D, IMRT, braquiterapia)</li> </ul> EV > 10 <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT sola</li> <li>- Prostatectomía radical (PR) +/- disección pélvica (Probabilidad &gt; 7%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si PR márgenes +: -RT</li> <li>-Observación (expectante)</li> </ul> </li> </ul>
<b>INTERMEDIO</b>	EV < 10 <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Observación (expectante)</li> <li>- RT definitiva +/- TH (Terapia hormonal) a corto plazo (4-6 meses)</li> </ul> EV > 10 <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT definitiva + TH a corto plazo</li> <li>- RT altas dosis               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar RT pelvis</li> </ul> </li> <li>- PR +/- disección pélvica (Probabilidad &gt; 7%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si PR márgenes +: -RT +/- TH corto plazo</li> <li>-Observación (expectante)</li> <li>• Si GL +: -Ablación hormonal</li> <li>-RT</li> <li>-Observación</li> </ul> </li> </ul>
<b>ALTO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RT definitiva + TH largo plazo (&gt; 24 meses)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar RT a pelvis</li> </ul> </li> </ul>
<b>GL POSITIVOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RT (3D, IMRT +/- RT a para-aórticos + TH largo plazo ó ablación hormonal</li> </ul>
<b>METASTASICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ablación hormonal +/- RT paliativa +/- bifosfonatos               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad hormono refractaria: docetaxel + prednisona ó estramustina</li> </ul> </li> </ul>
<b>RESIDUAL O RECURRENCIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RT + TH</li> <li>- Si ya se otorgo RT               <ul style="list-style-type: none"> <li>• No metastásico: Qx salvamento ó braquiterapia de salvamento</li> <li>• Metastásico: ablación hormonal u observación</li> </ul> </li> </ul>

\*Datos de Hansen E. Roach M (3) y NCCN 2007. EV: expectativa de vida. RT: radioterapia. 3D: 3-dimension. IMRT: RT de intensidad modulada.

PROSTACTECTOMIA RADICAL: fue descrita por Young en 1905 y popularizada por Jewet años más tarde. Es una opción terapéutica para CP confinado a órgano, pacientes con buen Karnofsky y edad < 70<sup>a</sup>; no tiene un papel cuando existe extensión extracapsular ó GL positivos (opción a realizar muestreo y/ó linfadenectomía vía laparoscópica). Existen dos abordajes clásicos retropúbico ó perineal. Se remueve la próstata, cápsula, vesículas seminales y vaso deferente. Del 10-30% pueden presentar incontinencia urinaria severa, hasta el 60% disfunción sexual y hasta un 30% requerirá RT adyuvante (generalmente por márgenes positivos) (1,2,3)

En lo que se refiere a RT externa, son 3 las técnicas posibles a utilizar y de las que se comentara a continuación:

BRAQUITERAPIA: los implantes intersticiales permanentes fueron reportados en 1910, como fuente radioactiva se utilizo radio insertado a través de un catéter uretral pero se asocio con importantes complicaciones, por lo que no fue sino hasta 1960 cuando se encontraron disponibles isotopos como Au 198 y I 125, que inicio formalmente el uso de esta modalidad, ya sea sola o combinada con RTE (Radioterapia externa). Con un rango aceptable de SV de hasta el 50%. En las primeras series existieron factores técnicos que contribuyeron a un subóptimo control local, cuando se utilizaba la vía retropúbica (abierta), en general no existía una distribución con un patrón homogéneo e inevitablemente resultaban zonas de infradosificación. Con el advenimiento de TC transperineal y la implantación prostática permanente guiada por USG se revoluciono este tipo de tratamiento, ofreciendo una eficacia adecuada y reproducibilidad. También existen técnicas intraoperatorias, pero tienen limitaciones resultando en su mayoría subdosificación, situación que depende de la habilidad del subespecialista. (1,2,33) Los pacientes candidatos a Braquiterapia son pacientes con CP confinado a órgano, puede ser utilizada como monoterapia o combinada. La Sociedad Americana de Braquiterapia (SAB/ABS: American Brachytherapy Society) la recomienda como única modalidad para pacientes con EC T1-T2a, APE <= a 10ng/ml y Gleason <= 6. La técnica utilizada en Seattle, actualmente consiste en: imágenes obtenidas por UTR, después se genera un plan computarizado para la distribución de isodosis y posible localización de semillas dentro de la glándula, varios días posteriores se realiza el procedimiento de implantación, se coloca un templete de acuerdo a las coordenadas del pre-plan y guiado nuevamente por USG son depositadas las semillas. El isotopo de selección es I125 ó Pd385, la vida media es 60 días y 17días respectivamente y la energía de 27KeV y 21KeV. La dosis recomendada para Pd285 es de 125Gy.

Existen recomendaciones dosimétricas postimplantación: isodosis 50%, 80%, 90%, 100% y 200%, D90 la elección en el Histograma Dosis Volumen (HDV-DVH: Dose Volume Histogram), dosis a uretra 150: el volumen en cc recibe 150% de la dosis, recto 100: el volumen a recto en cc recibe el 100% de la dosis recomendada. (1,2,34)

Los resultados obtenidos se resumen en la **TABLA 9**.

**TABLA 9 RESULTADOS OBTENIDOS CON BRAQUITERAPIA**

ESTUDIO	No	SEGUIMIENTO (Meses)	CONTROL BIOQUIMICO	DEFINICION	COMENTARIOS
Ragde					
TC	<b>74</b>	<b>93</b>	<b>79%</b>	<b>ASTRO</b>	
MN	<b>144</b>		<b>66%</b>		
Critz					
TC	<b>689</b>	<b>48</b>	<b>88%</b> <b>Nadir</b> <b>&lt;0.2ng/ml</b>		
Zeleftsky					
MN	<b>248</b>	<b>48</b>	<b>71%</b>	<b>ASTRO</b>	
RB	<b>112</b>		<b>88%</b>		
RI	<b>92</b>		<b>77%</b>		
RA	<b>22</b>		<b>38%</b>		
Blasko					
TC	<b>403</b>	<b>58</b>	<b>88%</b>	<b>ASTRO</b>	
MN	<b>231</b>		<b>79%</b>		
RB (TC/MN)	<b>75/279</b>		<b>94%/79%</b>		<b>p= .06</b>
RI (TC/MN)	<b>104/111</b>		<b>85%/84%</b>		<b>p= .86</b>
RA (TC/MN)	<b>52/11</b>		<b>62%/54%</b>		<b>p= .53</b>
Potters					
TC	<b>314</b>	<b>45</b>	<b>81.5%</b>	<b>ASTRO</b>	<b>p= .54</b>
MN	<b>1162</b>		<b>82.1%</b>		
RB (TC/MN)	<b>38/40</b>		<b>87.7%/93.4%</b>		<b>p= .54</b>
RI (TC/MN)	<b>174/191</b>		<b>84.8%/79.7%</b>		<b>p=.64</b>
RA (TC/MN)	<b>102/84</b>		<b>68.6%/60.5%</b>		<b>p=.49</b>

\*De Gunderson –Tepper (1) TC: Terapia combinada. MN: Monoterapia. RB: Riesgo bajo. RI: Riesgo intermedio. RA: Riesgo alto.

Dentro de las complicaciones, las cuales pueden ser agudas (primeras 6 semanas), subagudas (6 a 12 semanas) y crónicas (> 6 meses) y a nivel urinario, gastrointestinal bajo y de función sexual (que se mencionaran más adelante) cabe mencionar que pueden incrementar en grado de severidad, sobre todo las genitourinarias agudas, presentando síntomas como disuria, polaquiuria y hematuria, incluso obstrucción uretral. Si se requiriera toma de biopsia posterior a recibir RT con Braquiterapia, es necesario considerar que puede arrojar resultados positivos hasta 2 años posterior al procedimiento, por lo que no se recomienda en un intervalo de tiempo previo y los niveles de APE descenderán lentamente incluso de 10 a 12 meses después. (35)

### RTC-3D (Conformal Therapy Radiation-three dimensional)

A través de muchas décadas la RT externa solo podía administrarse usando haces que delimitaban campos de tratamiento con forma específica (rectangular, cuadrada, etc), para poder conformar medianamente se utilizaban bloques de protección personalizados; para lograr mejorar la distribución uso de cuñas diversas, con muchas limitaciones. El avance de la tecnología y sistemas de cómputo permitió lograr adelantos en el tratamiento de RTE; surgió así la RTC-3D que consigue distribución de dosis de radiación elevadas mediante la superposición de campos de intensidad uniforme, localizados sobre el volumen tumoral. RTC-3D, se refiere al tratamiento que utiliza un método de planeación donde la próstata y otros órganos blancos son identificados por anatomía. Este método utiliza como medio sofisticadas imágenes, principalmente la TC, en ellas es posible delimitar los volúmenes en tercera dimensión aunque posean formas diversas y complicadas y proteger los OR (Órganos de Riesgo) con un colimador multihojas (MLC: Multileaf collimation) de altas dosis. (1,2,3,36,37,38)

Previamente con métodos convencionales en dos dimensiones y equipos de fuente radioactiva natural como el cobalto, utilizados para el CP desde 1970, solo era posible otorgar hasta 70Gy con muchas limitaciones, para no rebasar la toxicidad de los OR (principalmente vejiga y recto) empleando para 1a fase campos AP-PA (Antero-Posterior y Postero-Anterior) de aproximadamente 16x20, necesarios para cubrir drenaje pélvico linfático; se requería colocación de sonda Foley, medio de contraste a vejiga y recto y en la 2da fase se delimitaba el campo de 8x8, cuatro campos, para cubrir solo próstata y vesículas seminales. (1,2,3,36,37,38)

Con técnica RTC-3D es posible obtener campos conformados a los volúmenes a radiar, de acuerdo a la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements). GTV (Gross Tumor Volume): próstata y vesículas seminales; CTV (Clinical Target Volume) GTV + enfermedad microscópica, a próstata y VS se otorga un margen de 0.5cm y PTV (Planning Target Volume) CTV + margen de 0.8mm a 1cm; excepto posterior). Por lo anterior se permite realizar la 1ª escalación de dosis hasta llegar a 78Gy, donde los índices de recaída (bioquímica y local) disminuyen casi un 50% en comparación a técnicas convencionales. La Universidad de Texas M.D. Anderson (MDACC: M.D. Anderson Cancer Center) reporto las ventajas de la escalación de dosis, sobretodo en pacientes con intermedio y alto riesgo, la SV a 4 años fue del 54% para dosis  $\leq$  67Gy, 71% para 67-77Gy y el 77% para  $>$  77Gy ( $p < 0.0001$ ). (39)

Al alcanzar estas dosis la morbilidad presentada a nivel de vejiga y recto también puede incrementarse significativamente, alcanzando un grado mayor. M.D. Anderson obtuvo a nivel rectal toxicidad grado 2, en el 13% de los pacientes que recibieron una dosis  $<$  70Gy y del 26% en los que recibieron una dosis  $>$  78Gy; a nivel urinario fue similar para ambos, en un 8%. (39)

Generalmente se realizan planeaciones con múltiples campos de tratamiento (promedio 6-8) logrando una adecuada distribución de dosis, se recomienda otorgar de .5mm a 1cm para penumbra sobre todo en dirección lateral y antero-posterior. (1,2,40,41)

Los resultados obtenidos para terapia de RTE-3D se muestran en la **TABLA 10**.

**TABLA 10 RESULTADOS CON RADIOTERAPIA**

ESTUDIO	EC	No	CL 5ª	SV 5ª	CL 10ª	SV 10ª
Bagshaw	T0	96	95%	92%	90%	72%
	T1	335	87%	81%	78%	60%
	T2	242	82%	81%	61%	53%
Hanks	T1-2	104	93%	87%	87%	63%
Kuban	T1	104	96%		92%	
	T2a	72	87%		66-75%	
Lee & Sause	T1-2	20	100%	65%	82%	60%
Perez	T1	41		79%		67%
	T2	185		80-82%		63-70%
Zagars	T1	104	99%	83%	79%	79%
	T2	108	89%	84%	68%	57%

\*De Gunderson –Tepper (1)

## IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy)

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una forma de RTC-3D, sofisticada y precisa; que permite administrar mayor dosis en un volumen más delimitado, incrementando la posibilidad de control local de la enfermedad, sin incremento en la toxicidad. Surge aproximadamente hace 3 décadas, como consecuencia del avance en los sistemas de planeación de tratamiento para 3D y el desarrollo en tecnología de los sistemas que otorgan tratamientos de radioterapia.

IMRT mejora los elementos de la RTC-3D, con ella es posible suministrar distribuciones de dosis no uniformes empleando como su nombre lo indica, haces de radiación de intensidad variable, por los que se modula el haz de radiación, logrando dosis más altas al tumor y minimizando la misma en OR. Permite mejor distribución en formas diversas y complejas, mucho más conformadas, no solo por conformación del campo con el MLC, sino por variación de la intensidad subunidad por subunidad “bixel by bixel / beamlet by beamlet” que previamente no era posible lograr en técnica RTC-3D. (1,2,42,43)

La metodología para llevarse a cabo es la siguiente:

1. Simulación: es el paso inicial del procedimiento. Se posiciona e inmoviliza al paciente por medio de dispositivos seguros y cómodos. Posteriormente se realiza adquisición de imágenes por TC, RM y TC-PET.
2. Planeación y optimización: una vez concluido la importación de imágenes obtenidas, se definen contornos, volúmenes blancos y OR. Diseño de campos de irradiación (tamaño, forma y orientación). Prescripción, cálculo y representación de dosis.
3. Revisión del plan de tratamiento: análisis y evaluación de HDV tanto en los volúmenes como en los OR.
4. Implementación y verificación: esta última consiste en dos partes: dosificación dosimétrica y distribución volumétrica.

Existen descritos en la literatura diversos métodos de administración para IMRT, los más utilizados están incorporados a los distintos Aceleradores Lineales (AL), a partir del MLC son los siguientes:

- Sliding window ó Dynamic MLC (DMLC): la modulación del haz es con las hojas del LMC en movimiento durante la irradiación.
- Step-and-shoot ó Segmental MLC (SMLC): la modulación del haz es en una dirección fija del haz con una secuencia de segmentos del MLC.
- Tomotherapy ó Serial Tomotherapy la modulación se realiza girando los haces (tipo abanico). Utiliza un sistema y un colimador específico (NOMOS-MIMIC respectivamente).

La optimización que utiliza el software es denominada planeación inversa (inverse planning) a diferencia de planeación directa utilizada en RTC-3D y se caracteriza por definir primero la geometría del haz y posteriormente calcular la distribución de dosis y de acuerdo al resultado se modifica la geometría inicial de los haces, una y otra vez, hasta que la distribución sea óptima. (1,2,42,43)

Es necesario un control de calidad estricto por las dosis altas administradas a un pequeño volumen, contempla lo siguiente:

- Pruebas de aceptación del sistema de planificación de IMRT.
- Verificación de la distribución de dosis.
- Revisión de cálculo de unidades monitor a administrar.
- Verificación de tratamiento.

Respecto a la prescripción y distribución de dosis se deben cumplir los siguientes criterios:

1. El 100% de la dosis prescrita debe cubrir el 100% del GTV.
2. El 100% de la dosis prescrita debe cubrir el 95% del PTV.
3. No más del 1% del PTV puede recibir una dosis mínima del 93% de la prescrita.
4. No más del 20% del PTV puede recibir una dosis > del 110% de la prescrita.

#### IMRT EN CANCER DE PROSTATA.

Los beneficios que otorga en primer lugar es escalar una vez más dosis mayores hasta de 86Gy, en segundo punto disminuir la toxicidad a OR como vejiga y recto y mejorar la distribución de isodosis prescrita al tumor a su volumen tridimensional. Generalmente el plan de tratamiento cuenta con 7-8 campos como mínimo. La tolerancia para OR: vejiga y recto, respectivamente: > 15% 80Gy y 75Gy, para >25% 75Gy y 70Gy > 35% 70Gy y 65Gy y > 50% 65Gy y 60Gy. (42,43)

En la actualidad son pocos los resultados a largo plazo de los estudios realizados con IMRT. En el análisis de control bioquímico y toxicidad al compararlo con RTC-3D se reporta mejoría, demostrando un beneficio mayor en los pacientes con intermedio y alto riesgo. (44,45,46,47)

La **TABLA 11** muestra los estudios actuales con IMRT y las dosis que proporcionan.

**TABLA 11 TRATAMIENTO CON IMRT**

<b>ESTUDIO</b>	<b>No</b>	<b>SEGUIMIENTO (meses)</b>	<b>DOSIS (Gy)</b>
<b>Zelevsky</b>	561	84	81-86.4
<b>Jani</b>	106	29	76
<b>De Meerlerr</b>	133	36	74-76
<b>Vora</b>	145	48	75.6
<b>Cahlon</b>	478	53	86.4
<b>Kupelian</b>	770	45	70

\*De Howard MS. (30)

*RECAIDA BIOQUIMICA:* estudios contemporáneos incorporan cifras de APE pre y post-tratamiento en el análisis de resultados para definir el pronóstico y período libre de enfermedad. Por lo anterior fue necesario definir este concepto, de acuerdo al ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) 3 determinaciones elevadas continuas, de acuerdo al nadir. Más recientemente (Phoenix) nadir > 2n/ml. El comportamiento de APE es diferente cuando se otorga el tratamiento con RT, generalmente no se requieren determinaciones PSA durante tratamiento, hay que considerar que la vida media APE durante la RT es de 43-58.5 días, pico máximo 4.2 semanas de iniciada la RT con un tiempo medio de doblaje de 94.8 días. Se espera disminución 1.6% /día. Zagar y cols: reportan que para que disminuya de 30ng/ml a 4.7 ng/ml se requieren 3 meses postRT. (1,2,30)

*TERAPIA HORMONAL:* la relación hormonal y CP ha sido mostrada desde 1895 con White, Huggins en 1940 y finalmente Hodges un año posterior. Desde entonces iniciaron diversas investigaciones sobre el uso de andrógenos en esta entidad.

La síntesis de andrógeno inicia con la conversión de 17-hidroxiprogesterona a dihydroepiandrosterona (DHEA: Dehydroepiandrosterone), quien subsecuentemente forma testosterona y dihidrotestosterona (DHT: Dihydrotestosterone), la cual proviene de dos orígenes principales; testículo (90%) y glándulas adrenales. Con base a lo anterior se tienen 3 formas para disminución de testosterona sérica: 1. Supresión de la LHRH (acetato de goselerina y leuprolide), Dietilestilbestrol (DES: diethylstilbestrol), también disminuye LH; los niveles de castración se obtienen de 3 a 4 semanas.

2do método es disminuir la producción de andrógenos a través de un efecto bloqueador en el órgano blanco. Hay dos grupos de antiandrógenos: No esteroideos (flutamida, bicalutamida y nilutamida) y esteroideos (acetato de megestrol y acetato de ciproterona). El 3er mecanismo consiste en alterar la síntesis de andrógenos al disminuir la producción de esteroides (aminoglutetimida y ketokonazol). (1,2,30,48,49,50,51,52)

Teóricamente al disminuir los andrógenos, el CP debería controlarse por cito reducción y control de enfermedad micrometastásica. Los estudios han demostrado a la fecha el beneficio con el uso de estos fármacos en combinación con diversas modalidades y las recomendaciones actuales son las siguientes:

- LHRH es un tratamiento inicial recomendado para de privación androgénica.
- Antiandrógeno no esteroideo como monoterapia es solo una alternativa y esteroideo no debería ser recomendado.
- El bloqueo combinado es el más recomendable para de privación androgénica, tiene un RR del 17% para disminución en la mortalidad específica por CP, 15% para mortalidad no específica y no impacta en la SVG.
- La terapia neoadyuvante en lo que a cirugía se refiere no impacta en la SV ( $p=0.69$ ), sin embargo disminuye significativamente el rango de márgenes positivos ( $p<0.00001$ ) y el involucro de ganglios linfáticos, estadio clínico patológico y enfermedad confinada a órgano. No existe reducción en el rango de recurrencia de enfermedad ( $p=0.05$ ) a favor al tratamiento.
- En cuanto a RT se refiere el tratamiento neoadyuvante mejora la SV global en pacientes con Gleason de 2 a 6, así como en la SV libre de enfermedad ( $P<0.00001$ ).
- Terapia adyuvante posterior a cirugía no mejora significativamente la SV ( $p=0.2$ ) y en RT mejora significativamente ( $p= 0.0009$ ) a 5 y 10 años, así como SV libre de enfermedad a 5 años ( $p<0.00001$ ). (48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58)

En pacientes hormonorefractarios es posible otorgar tratamiento con QT, los fármacos que han mostrados una eficacia mayor son estramustina, ya que incrementa el tiempo de elevación de APE y mejora la SV ( $P<0.0001$ ) y docetaxel que redujo el 50% de APE comparado con el 48% de estramustina.

Otros utilizados con porcentajes de respuesta menores son: 5-FU, doxorubicina, mitoxantrone. (59)

## TOXICIDAD

El avance en el tratamiento de IMRT ha permitido disminuir considerablemente los efectos adversos, tanto agudos como crónicos, sobre todo a nivel Gastrointestinal (GI), Genitourinario (GU) y de función sexual, que incrementaron en frecuencia y severidad con el escalamiento de dosis.

Son tres las escalas más utilizadas para medir el grado de toxicidad: LENT (Late Effect Normal Tissue) SOMA (subjective, objective, management, analytical), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

De acuerdo a Zelefsky y cols. la toxicidad GI y GU reduce significativamente ( $p=0.05$ ) comparando RTE-3D vs IMRT; más importante aún la disminución en grado (GII y GIII) en hasta un 10% ( $p<0.001$ ). Otros autores coinciden con esta aseveración. En general el volumen a vejiga < a 70Gy disminuye el 30% y a recto del 25-50%. (60,61,62,63,64,65,66,67)

En análisis multivariados se han logrado realizar nomogramas para predicción de toxicidad aguda, correlacionando variables clínicas con la dosis recibida en estos OR demostrada en el HDV, donde los aspectos a considerar son: hemorroides, diabetes y dosis promedio recibida. (68,69,70,71)

La **Tabla 12** muestra en general el grado de toxicidad aguda comparativo RTE-3D vs IMRT

**TABLA 12 GRADO DE TOXICIDAD**

GRADO TOX GI	RTE-3D	IMRT	GRADO TOX GU	RTE-3D	IMRT
<b>Ninguna</b>	79%	91%	<b>Ninguna</b>	82%	83%
<b>1</b>	6%	89%	<b>1</b>	11%	8%
<b>2</b>	13%	0.5%	<b>2</b>	5%	9%
<b>3</b>	2%	0.5%	<b>3</b>	2%	0%
<b>4</b>	0%	0%	<b>4</b>	0%	0%

\*De Howard MS. (30)

## JUSTIFICACION, OBJETIVO Y DISEÑO DE ESTUDIO

*JUSTIFICACION:* el manejo del Cáncer de Próstata (CP) localizado en las últimas décadas sobre todo hablando de técnicas de tratamiento en Radioterapia (RT), ha sufrido una gran transformación: de RT convencional a Radioterapia Conformal Tridimensional (RTC-3D) y actualmente Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). Técnicas en donde el objetivo principal fue el escalamiento de dosis, mejorando significativamente el control local (CL) y disminuyendo paralelamente el porcentaje de recaídas; no obstante esto repercutió de manera secundaria en frecuencia y grado de toxicidad, al recibir mayor dosis promedio los órganos de riesgo (OR). La importancia de disminuir el grado de toxicidad radica precisamente en estas sofisticadas técnicas de radiación. En la mayoría de los centros hospitalarios a nivel mundial son utilizadas desde años atrás, el Hospital General de México (HGM), es el único centro reconocido a nivel nacional en medicina asistencial pública, que otorga IMRT; técnica que tuvo sus inicios en nuestra institución en el año 2006 y que hasta la fecha el CP es la patología que cuenta con un mayor número de pacientes en seguimiento.

*OBJETIVO:* determinar y comparar la toxicidad aguda genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) en pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con RTC-3D ó altas dosis IMRT en el Hospital General de México.

*DISEÑO DEL ESTUDIO:* se trata de un estudio analítico, observacional, longitudinal y cohorte.

## *MATERIAL Y METODOS:*

Pacientes con cáncer de próstata localizado, derivados de diversas instituciones como: PEMEX, ISEMIMM, Hospital Obregón, Hospital Naval y del servicio de Urología de nuestra institución; en el período comprendido de agosto del 2005 a marzo del 2008, estadificados previamente por riesgo de acuerdo a criterios de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), que se eligieron (en base a criterio clínico) para tratarse con RTC-3D y modalidad de IMRT, en Acelerador Lineal (ELEKTA SL15 y VARIAN 21EX-2452) en la Unidad de Radio-Oncología del HGM.

Los pacientes seleccionados cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Enfermedad localizada (T1, 2 ó 3, N0 ó N1, M0), de acuerdo a la clasificación de AJCC 2002.
- Reporte histopatológico (RHP) de Adenocarcinoma de próstata, con especificación de suma Gleason.
- Antígeno Próstatico Específico (APE) determinado previo al inicio de tratamiento.
- Con ó sin tratamiento hormonal complementario (neoadyuvante ó adyuvante).
- Tratamiento radical con RTC-3D ó modalidad IMRT.
- Seguimiento mínimo de 3 meses para valorar toxicidad aguda.

Los criterios de exclusión fueron:

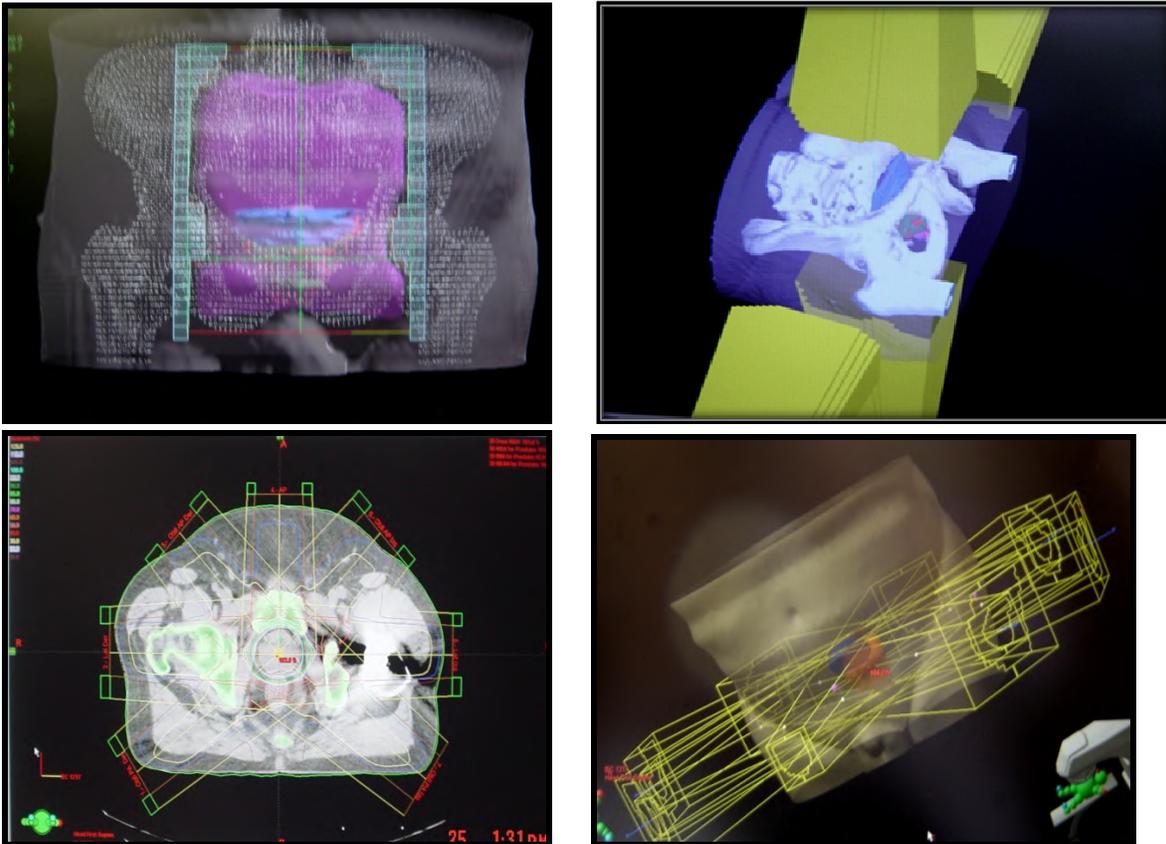
- Enfermedad avanzada ó metastásica (T3, T4, N1, M1a,b,c).
- RHP incompleto, estirpe distinta de Adenocarcinoma de próstata, sin mención de la suma de Gleason.
- Ausencia de valor de APE previo a tratamiento.
- Pacientes postoperados (POP) ó con recaída local y bioquímica que recibieron radioterapia
- Tratamiento convencional ó tratamiento radical con RTC-3D ó IMRT incompleto ó con abandono del mismo.
- Seguimiento menor a 3 meses.

Se determinaron variables demográficas, de la enfermedad y de tratamiento; con base al expediente clínico. Se revisaron las planeaciones correspondientes a los pacientes elegidos, incluyendo el Histograma Dosis Volumen (HDV).

La toxicidad aguda se valoró mediante la escala modificada de RTOG 9406 (Anexo 1) tanto genitourinaria, como gastrointestinal, durante el tratamiento, a término, al mes y 3 meses.

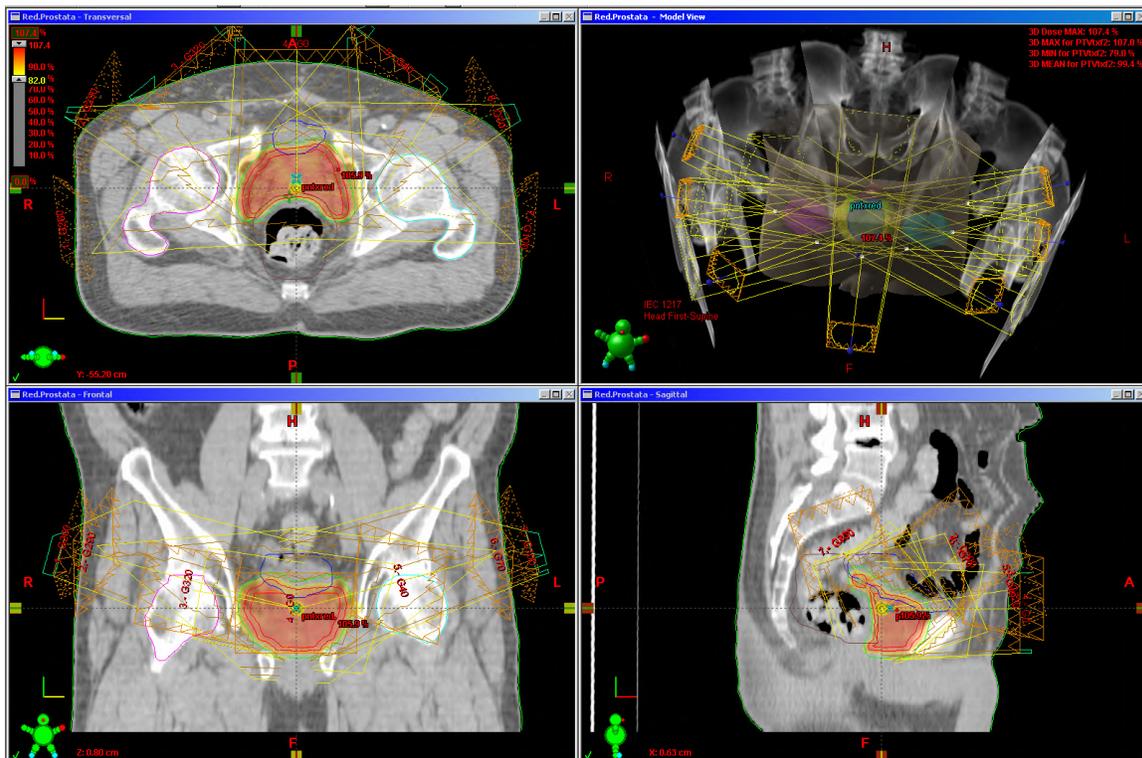
Se determinó la asociación entre causa-efecto y se utilizó la prueba de  $\chi^2$  (Chi2).

Los pacientes con técnica RTC-3D fueron simulados por TAC (Tomógrafo High speed) simple, en decúbito dorsal; cortes de 5mm de espesor, desde L2-L3 hasta 5cm debajo de tuberosidades isquiáticas. Se utilizó sistema de planeación Eclipse 7.3.10 y Precise PLAN 2.11 conformando por MLC. Energía de 18Mv ó 10Mv. Los volúmenes fueron definidos de acuerdo al ICRU 50 GTV: próstata y vesículas seminales (VS), CTV: GTV + 0.5cm y PTV: CTV + 0.8 a 1cm, excepto margen posterior 1ª fase y 2da fase próstata + 5mm. Considerando como órganos de riesgo (OR) cabezas femorales, vejiga y recto (estos dos últimos contorneados de acuerdo a las guías de RTOG). Los pacientes de Riesgo intermedio (RI) y Riesgo alto (RA) en la 1ª fase se otorgó RT a pelvis, con técnica de caja, límites de campo AP y PA: superior: L4-L5, inferior 1.5 a 2 cm de la unión entre próstata y uretra prostática (1cm debajo de tuberosidad isquiática) laterales: 1.5 a 2 cm de líneas inominadas; campos laterales: anterior: sínfisis de pubis, posterior S2-S3. Incluyendo GL iliacos externo e internos, vesículas seminales y próstata, dosis 4500cGy/25Fx ó 5000cGy/25Fx. 2da fase incremento a próstata y VS, siete campos, para alcanzar una dosis total  $\geq$  a 70Gy. Previa verificación a tratamiento.



Los pacientes con técnica RTC-3D, fueron citados a CE durante la 1ª fase cada 10 días, 2da fase semanalmente. Posterior al término, al mes y tres meses para valorar toxicidad aguda y reajuste de tratamiento. Seguimiento bimensual durante los dos primeros años.

Los pacientes con modalidad de IMRT fueron simulados por TAC (Tomógrafo High speed) simple y contrastada, posición decúbito dorsal, cortes de 3mm de espesor, desde L2-L3 hasta 5cm debajo de tuberosidades isquiáticas. Se utilizó en todos los pacientes el sistema de planeación Eclipse 7.3.10 con campos conformados por MLC. Energía 18Mv (1ª fase) y 6Mv (2da y 3ª fase). Volúmenes definidos de acuerdo al ICRU 50 GTV, CTV y PTV. En pacientes de RI y RA, 1ª fase RT a pelvis con técnica de caja, RTE C3D, límites convencionales (previamente descritos), 2da fase y 3ª fase: IMRT GTV: próstata + VS, CTV1: GTV + + 0.5cm de margen, PTV1: CTV + 1cm, excepto posterior; CTV2: solo próstata + .5cm y PTV2: CTV + .5cm. Técnica con 7 campos, para una dosis  $\geq 7200\text{cGy}$  a  $7960\text{cGy}$  al primario. Los criterios de aceptación de tratamiento fueron los siguientes: GTV recibiera el 100% de la dosis y CTV el 95%, sin rebasar dosis tolerancias para vejiga y recto ya descritas. Previa verificación a tratamiento (consiste en dos partes: 1ª dosificación dosimétrica y 2da distribución volumétrica) verificación semanal que consiste en toma de dos imágenes AP y lateral por medio de portal view. Sistemas de calidad, previamente autorizados.



Los pacientes con técnica de IMRT, fueron citados a CE durante la 1ª fase cada 10 días, 2da fase semanalmente y 3ª fase 2 visitas/semana, para valorar toxicidad aguda y reajuste de tratamiento. Al término, mensualmente hasta 4 meses y bimensualmente durante los dos primeros años de seguimiento.

## RESULTADOS:

En el período comprendido de agosto 2005 a marzo del 2008, fueron valorados en el servicio de RT del HGM, 94 pacientes con el diagnóstico histopatológico de Adenocarcinoma de Próstata,

De los que se excluyeron:

- 21 pacientes por enfermedad metastásica:
  - 18 pacientes con metástasis óseas, los cuales recibieron tratamiento paliativo por dolor, con hipofraccionamiento (20Gy en 5fx ó 30Gy en 10fx).
  - 2 pacientes con metástasis pulmonares, enviados al servicio de Oncología Médica para valoración.
  - 1 paciente con invasión a vejiga, que se otorgo tratamiento con finalidad paliativa, técnica de caja, 50Gy en 25fx.
- 16 pacientes POP, 8 candidatos a RT adyuvante por hallazgos POP, 8 de ellos por recaída bioquímica durante el seguimiento.
- 13 pacientes con enfermedad locorregional, 7 solo acudieron a cita de 1ª vez y 6 no concluyeron su tratamiento con RT radical.
- 4 pacientes en quienes no fue posible recabar la información completa.

Se incluyen en el estudio 40 pacientes, que recibieron RT radical con RTC-3D ó IMRT, repartidos de la siguiente manera:

- 21 pacientes con RTC-3D
- 19 pacientes con modalidad IMRT

La **TABLA 1** muestra las características generales de los pacientes por grupo

**TABLA 1.**

**CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A TRATAMIENTO**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>RTC-3D</b>	<b>IMRT</b>
<b>Pacientes (no)</b>		21	19
<b>DEMOGRAFICAS</b>	Edad (promedio)	69.0 (56-83)	67.9 (54-77)
<b>ENFERMEDAD</b>	EC TNM		
	T1	5	1
	T2	7	14
	T3	9	4
	N0	21	19
	Gleason		
	4-6	7	12
	7	5	4
	8-10	9	3
	APE Pre Tx (promedio)	31.4ng/ml	25.8ng/ml
	Riesgo		
	Bajo	1	3
	Intermedio	6	5
	Alto	14	11
	Comorbida (DM)	6	3
<b>TRATAMIENTO</b>	Tx Hormonal		
	Si	14	17
	No	7	2
	Dosis Pelvis	45Gy	45Gy
	Dosis Final (promedio)	70.3Gy	78.6Gy

La **TABLA 2** muestra la toxicidad aguda, tanto GU (Genito-Urinaria) como GI (Gastro-Intestinal) de acuerdo a grados, durante tratamiento.

**TABLA 2 TOXICIDAD AGUDA DURANTE EL TRATAMIENTO**

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
<b>GU</b>					
RTC-3D	7	11	3	0	0
IMRT	12	6	0	1	0
<b>GI</b>					
RTC-3D	10	9	2	0	0
IMRT	11	7	1	0	0

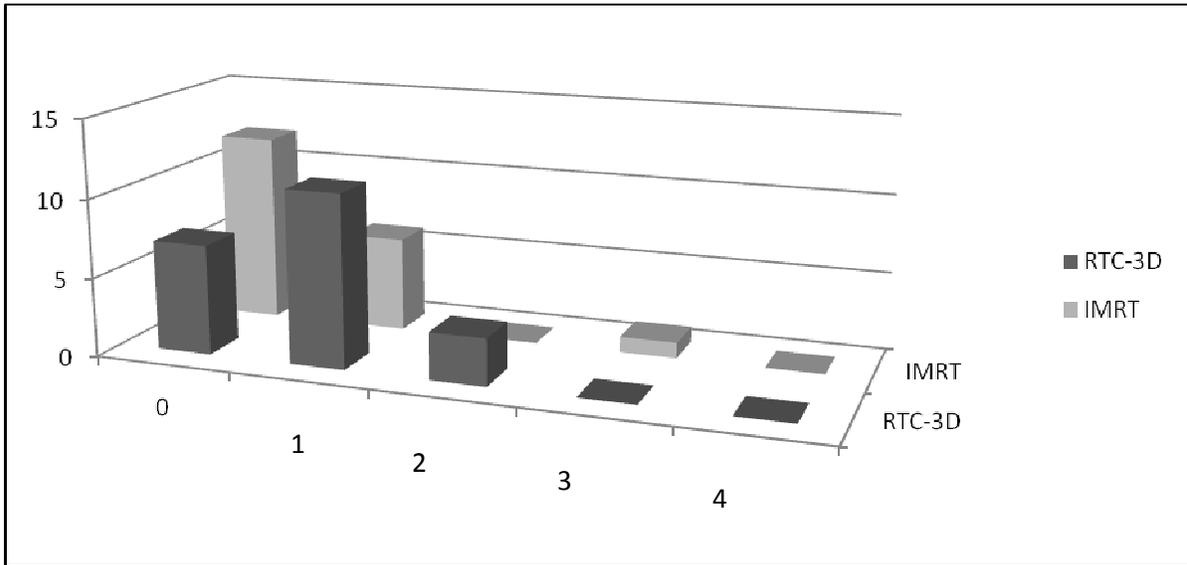
La **TABLA 3** muestra la toxicidad aguda GU y GI, a término de tratamiento, al mes y 3 meses.

**TABLA 3 TOXICIDAD AGUDA A TERMINO, MES Y 3 MESES**

TOXICIDAD	TERMINO	1 MES	3 MESES
<b>GU</b>			
RTC-3D	10	9	2
IMRT	4	4	2
<b>GI</b>			
RTC-3D	5	4	4
IMRT	5	5	3

La **GRAFICA 1** muestra el número de pacientes que presentaron toxicidad GU por grado.

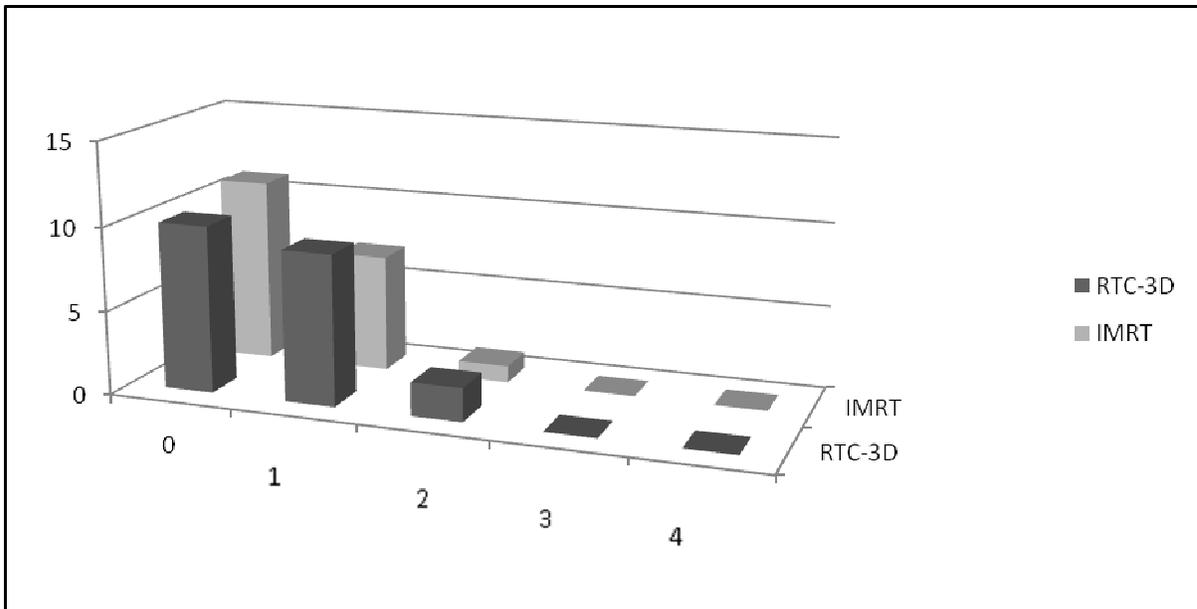
**GRAFICA 1 TOXICIDAD GU DE ACUERDO A GRADO**



\*0: sin toxicidad, 1,2,3,4 (ascendencia de grado de toxicidad)

La **GRAFICA 2** muestra el número de pacientes que presentaron toxicidad GI por grado.

**GRAFICA 2 TOXICIDAD GI DE ACUERDO A GRADO**



\*0: sin toxicidad, 1,2,3,4 (ascendencia de grado de toxicidad)

Para toxicidad GU, la incidencia acumulada fue de 0.66 para el grupo de RTC-3D y de 0.36 para el grupo de IMRT. El RR (Riesgo Relativo) obtenido fue de 1.8 y el RA (Riesgo Atribuible) de 0.29

Para toxicidad GI, la incidencia acumulada fue de 0.52 para el grupo de RTC-3D y de 0.42 para el grupo de IMRT. El RR obtenido fue de 1.24 y el RA de 0.1

El valor de  $\chi^2$  (chi2) para toxicidad GU fue de 3.55 y para GI de 0.422

Respecto a la terapia hormonal, en el grupo de RTC-3D: 14 pacientes (66.6%) la utilizan, de los cuales 14 (64%) utilizan inhibidores y 7 (33.3%) no tienen terapia hormonal adyuvante. En el grupo de IMRT: 17 pacientes (89%) la utilizan, de los cuales 10 (58.8%) utilizan inhibidores, 7 (41.2%) doble bloqueo hormonal y solo 2 (10.5%) no tienen terapia hormonal adyuvante.

El seguimiento en promedio de los pacientes con RTC-3D es de 12.6 meses (rango de 3 a 32 meses) y para los pacientes con IMRT es de 10.8 meses (3 a 22 meses).

Durante este intervalo de tiempo 2 pacientes con RTC-3D dosis total de 72Gy presentaron recaída bioquímica de acuerdo a criterio de RTOG. Se ajusto el tratamiento hormonal y actualmente se encuentran sin datos de actividad tumoral.

## DISCUSION

Existen actualmente múltiples estudios, con un adecuado nivel de evidencia, que demuestran el beneficio de la RT (RTC-3D ó IMRT) en el CP localizado. Incluso actualmente se investiga al tejido prostático como un tejido de respuesta tardía por su índice alfa/beta bajo y por lo tanto el uso de hipofraccionamiento. (1,2,3,30)

En este estudio encontramos como edad promedio al momento del diagnóstico 68.4 años. El porcentaje de EC avanzados es del 22.4% en nuestra población, cifra mayor en comparación a lo reportado en la literatura, pero esperada en países subdesarrollados como el nuestro, donde los sistemas de screening son poco difundidos a la población abierta y el paciente acude por manifestaciones secundarias a diseminación hematológica o por contigüidad. La escala de Gleason predominante (47.5% de los pacientes) es de grado bajo.

En nuestra institución el tratamiento quirúrgico ocupó por mucho tiempo el papel primordial en el CP a nivel institucional, otorgándose RT solo como adyuvancia en la mayoría de los pacientes. Actualmente el tratamiento con radioterapia en su modalidad de IMRT, es la mejor opción que tenemos a ofrecer, para pacientes con CP localizado, ya que podemos escalar dosis al órgano blanco de hasta 7960cGy y aunque es corto el tiempo promedio de seguimiento (10.8 meses) ningún paciente ha presentado recaída bioquímica; la dosis promedio otorgada al GTV con IMRT es de 6% mayor en comparación a RTC-3D y la toxicidad aguda es similar a la comparada en la literatura mundial. Nuestro estudio no aporta cifras significativas, pero si considerablemente mejores para los pacientes que recibieron IMRT, sobre todo a nivel GU, probablemente no nos fue posible mejorar lo reportado a nivel mundial debido a que la mayoría de los pacientes son clasificados como RA y es necesario ofrecer como primera fase de tratamiento radioterapia a pelvis, con técnica de caja conformal, para cubrir zonas linfoportadoras primarias, que en este tipo de pacientes existe alta posibilidad de afección patológica, sin embargo ni en el grupo de pacientes tratados con RTC-3D ni el grupo de IMRT se presentó algún paciente con toxicidad grado IV, solo hubo uno en este último grupo con toxicidad GU GIII, que previo al inicio de tratamiento se documentó proceso infeccioso crónico con patología concomitante de DM2 de larga evolución. (61,62,63,65)

Es importante de igual manera considerar que un porcentaje de pacientes (22.5%) no recibe el beneficio demostrado por terapia hormonal neoadyuvante a RT ya sea única o combinada, o se presenta suspensión previa al tiempo estimado de uso de acuerdo al riesgo, por el nivel socioeconómico de nuestra población. Misma causa de que muchos pacientes no concluyan el tratamiento con RT. (48,49,50)

## CONCLUSIONES

Es menor la toxicidad aguda tanto GU como GI en la modalidad de tratamiento de IMRT que en los pacientes con RTC-3D. La dosis recibida promedio al V70 tanto en recto como en vejiga es del 6% menor para los pacientes que recibieron IMRT, en comparación a los de RTC-3D. Los pacientes con RTC-3D tienen un riesgo mayor del 24% de presentar toxicidad aguda GI y del 80% de toxicidad aguda GU, en comparación a los que recibieron IMRT. Este riesgo disminuiría en presentación en un 24% con respecto a GI y en un 80% con respecto a GU, si todos los pacientes recibieran tratamiento con técnica de IMRT. No se encontró relevancia significativa para ninguna toxicidad aguda, por valor de  $\chi^2$  ( $p > 0.05$ ).

## PROPUESTAS A FUTURO

Es necesario realizar estudios controlados, con un número mayor de pacientes y seguimiento mayor a 5 años para poder obtener resultados más fidedignos.

Se propondrá realizar la escala de calidad de vida en todos los pacientes, basal, a término de tratamiento, mes y 3 meses, para obtener una valoración integral.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Gunderson LL. Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. Second Edition. Elsevier. Philadelphia, 2007.
2. Perez CA. et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifty Editions. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2007.
3. Hansen EK. Roach M. Handbook of Evidence-based Radiation Oncology. Springer. San Francisco, California. 2005.
4. RHNM: Reporte Histopatológico Nacional México. 2005.
5. Michalski JM. Locally Advanced Prostate Cancer. Seminars in Radiation Oncology. 2003; 13 (2): 1-175.
6. Shaynefelt T. Husein R. Buble G. Hormonal predictors of prostate cancer: A Meta-analysis. JCO. 2000; 18: 847-856.
7. Gallus S. et al. Risk factors for prostate cancer in men ages less than 60 years. Adult Urology. 2007; 70: 1121-1126.
8. Lichteinstein P. et al. Environmental and hereditary in the causation of cancer. NEJM. 2000; 343:78-85.
9. Walsh PC. et al. Localized Prostate Cancer. NEJM. 2007; 357: 2696-705.
10. Nelson WG. et al. Mechanisms of disease Prostate Cancer. NEJM. 2003; 349: 366-81.
11. Ryan .CJ. Small EJ. Prostate Cancer Update. Current Opinion in Oncology. 2006; 18: 284-288.
12. Barry MJ. Prostate-Specific-Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. NEJM. 2001; 344(18): 1373-1377.
13. Yamamoto K. et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with Prostate-specific antigen levels of 4ng/ml or less. Adult Urology 58.2007; (6): 993-998.
14. Gleason DF. et al. The histology and prognosis of prostate cancer. J Urol. 1967; 97:331-337.
15. Hardnen P. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high grade tertiary components: A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncology. 2007; 8: 411-419.
16. Wise AM. et al. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens. Urology 2002; 60:264-269.
17. Partin AW. Mangold LA. Lamm DM. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms for the new millennium. Urology. 2001; 58:843-858.
18. Roach M. equations for predicting the pathologic state of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen. J Urol. 1993; 1150:1923-1924.
19. Hofer MD. et al. Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. Urology. 2006; 67:1016-1021.
20. Stock RG. et al. Seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection: implications for patient selection in the radiotherapeutic management of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 33:815-821.

21. Pisansky TM. et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34:33-39.
22. Gervasi LA. Mata J. Prognostic significance of lymph node metastases in prostate cancer. *J Urol.* 1989; 142:332-336.
23. Prout GR. Heaney JA. Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J Urol.* 1980; 124: 226-231.
24. Golimbu M. et al. Radical prostatectomy for state prostate cancer. *Urology.* 1987; 30:427-435.
25. Albersen PC. et al. The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer. *J Urol.* 2000; 163: 1138-1143.
26. Flanigan RC. et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology.* 1996; 48:428-432.
27. Yu KK. Scheidler J. Htacak H. Detection extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging. *Radiology.* 1997; 202: 697-702.
28. Wefer AE. et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *Urology.* 2000; 164: 400-404.
29. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer.* 1995; 13:31-35.
30. Howard MS. Prostate cancer Matters. *Seminars in Radiation Oncology.* 2008; 18 (1): 1-72.
31. Steineck G. et al. Distinguishing prognostic and predictive information for prostate cancer. *Adult Urology.* 1995; 45(4): 610-616.
32. Chodak GW. et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *NEJM.* 1994; 330: 242-248.
33. Merrick GS. Wallner KE. Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *J Urol.* 2003; 169: 1643-1648.
34. Nag S. et al. American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: 784-794.
35. Crook J. et al. Clinical relevance of transrectal ultrasound, biopsy and serum antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 231-239.
36. Boehmer D. et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2006; 79:259-269.
37. Speiht JL. Roach M. Radiotherapy in the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: Evolving standards, consensus, controversies and new directions. *JCO.* 2005; 23(32):8176-8184.

38. Jereczek-Fossa BA. Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2007; 84:197-215.
39. Ambrosio DJ. et al. Assessment of external beam radiation technology for dose escalation and normal tissue protection in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(3): 661-667.
40. Bedford J. et al. Treatment planning evaluation of non-coplanar techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Radiotherapy and Oncology*. 2005; 75:287-292.
41. Ryan CJ. et al. Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Adult urology*. 2004; 64(1): 90-94.
42. Lujan PJ. Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada. Fundamentos físicos y clínicos. *Gaceta Médica de Oncología*. 2008. Artículo en proceso de impresión.
43. Clifford KS. *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. Second Edition. Lippincott Williams & Wilking. EUA. 2005.
44. Cahlon O. et al. Ultra-high dose (86.4Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008. Article in press: 1-8.
45. Zelefsky MJ. et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*. 2001; 166: 876-881.
46. Muren LP. et al. Intensity-modulated radiotherapy of pelvic lymph nodes in locally advanced prostate cancer: planning procedures and early experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; Article in press: 1-8.
47. Vargas. C. et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(3): 744-751.
48. Loblaw DA. et al. Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent or Progressive Prostate Cancer: 2007 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *JCO*. 2007; 25(12):1596-1605.
49. Sonpavde G. Hutson TE. New approaches in Hormone Refractory Prostate Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2006; 29(2): 196-201.
50. Kumars S. Shelley M. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer Review. *The Cochrane collaboration* 2008.
51. Brent A. overview analyses issue using combined androgen deprivation. *Urol Oncology*. 2005; 1:95-100.
52. Damico AV. et al. Biochemical Outcome Following External Beam Radiation Therapy with or without Androgen Suppression Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2000;284:1279-1284.
53. Colleen A. 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 unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(4):937-946.

54. Horwitz EM. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):947-956.
55. Bolla M. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360:103-08.
56. Laverdiere J. et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol.* 2004; 171:1137-1140.
57. Zagars G. Pollack A. Eschenbach C. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Adult Urology.* 2001; 58(2): 233-239.
58. Damico AV. et al. 6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy vs Radiation Therapy Alone for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 2004;292(7):821-827.
59. Shelley M. et al. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer Review. *The Cochrane collaboration* 2008.
60. Pinkawa M. et al. Toxicity profile with a large prostate volume after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(1): 83-89.
61. Van Tol-Geerdink. et al. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2006; 64(2): 534-543.
62. Pinkawa M. et al. Low-grade toxicity after conformal radiation therapy for prostate cancer-impact of bladder volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(3): 835-845.
63. Muanza T. et al. comparing measures of acute bowel toxicity in patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(5): 1316-1321.
64. Cheung MR. et al. investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(4): 1059-1065.
65. Ashesh BJ. Milano M. Intensity-modulated versus conventional pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis of acute toxicity. *Adult Urology.* 2006; 67:147-151.
66. Eade T. et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or I125 permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; Article in press: 1-8.
67. Fonteyne V. et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; Article in press: 1-9.

68. Valdagni R. et al. Development of a set of nomograms to predict acute lower gastrointestinal toxicity for prostate cancer 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(4):106
69. Vavassori V. et al. Predictors for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CTR: Results of a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(5): 1401-1410.
70. Vargas C. et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(5): 1297-1308.5-1073.
71. Vargas C. et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(5): 1297-1308.

ANEXO 1. ESCALA DE RTOG 9406

GASTROINTESTINAL	CARACTERISTICAS
I	Incremento en frecuencia ó cambio en características de hábitos intestinales < 2 anti diarreicos/semana Malestar rectal que no requiere analgésicos Sangrado rectal leve que ocasionalmente necesita supositorios de esteroides
II	Diarrea que necesita > 2 anti diarreicos/semana Descarga de moco que requiere < 1 toalla sanitaria/día Dolor rectal que necesita ocasionalmente narcóticos Sangrado rectal que necesita de manera ocasional esteroides Que por sintomatología se suspenda el tratamiento 1 semana
III	Diarrea que necesita > 2 anti diarreicos/ día ó soporte parenteral Descarga de moco que requiere el uso de >1 toalla sanitaria/ día Dolor rectal que requiere narcóticos de manera regular Sangrado que requiere 1 transfusión Que por sintomatología se suspenda el tratamiento >1 semana
IV	Obstrucción aguda y subaguda Fístula o perforación Sangrado que requiere >1 transfusión Dolor abdominal o tenesmo que requieren intervención

GENITOURINARIO	CARACTERISTICAS
I	Nicturia ó aumento de frecuencia (doble al hábito) Disuria ó dolor que requieren no narcóticos Hematuria infrecuente ó macroscópica que no requiere intervención
II	Frecuencia ó nicturia horaria Dolor que requiere anestésicos ó narcóticos Uso regular de antiespasmódicos Hematuria ó síntomas que requieren interrupción < 1 semana Obstrucción urinaria temporal < 1 semana
III	Frecuencia ó nicturia > 1 vez/hora Requieren narcóticos regulares Hematuria ó síntomas que requieren tratamiento > 1 semana Hematuria que requiere transfusión 1 Obstrucción que requiere cateterización > 1 semana
IV	Hematuria que necesita >1 transfusión Hospitalización por sepsis debido a obstrucción, ulceración y/o necrosis